

---

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО**  
**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ**  
**НПЦ «ФАРМЗАЩИТА» ФМБА РОССИИ**

**КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ  
К РАЗВИТИЮ СИСТЕМЫ АНТИДОТНОГО  
ОБЕСПЕЧЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*Под редакцией В.В. Уйба, В.Б. Назарова, В.Д. Гладких*

УДК 615.099(470+571)

ББК 52.84(2Рос)

К65

**Концептуальные подходы к развитию системы антидотного обеспечения Российской Федерации** / под ред. В.В. Уйба, В.Б. Назарова, В.Д. Гладких  
Федеральное медико-биологическое агентство. М.: 2013. 304 с.

**Авторский коллектив:**

Баландин Н.В., Беловолов А.Ю., Вареник В.И., Гладких В.Д., Киселев М.Ф.,  
Колосов Р.В., Назаров В.Б., Николаев В.А., Остапенко Ю.Н.,  
Падалко С.В., Сарманаев С.Х., Уйба В.В.

**Рецензенты:**

Заведующий кафедрой молекулярной фармакологии РГМУ им. Н.И. Пирогова, член-корреспондент АМН, профессор, доктор биологических наук Н.Л. Шимановский  
Начальник кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, доктор медицинских наук, профессор А.Н. Гребенюк

В монографии на основании анализа состояния существующей системы антидотного обеспечения, с учетом произошедших в последние десятилетия качественных изменений сути химической опасности и достижений фундаментальных медико-биологических наук, предпринята попытка обозначить приоритетные задачи и перспективные направления научно-производственного и нормативного развития системы антидотного обеспечения РФ. Выявлены системные проблемы и их составляющие касательно производства антидотов и обеспечения ими лечебно-профилактических учреждений. Рассматриваются концептуальные подходы формирования современной системы антидотного обеспечения РФ. Их реализация, по мнению авторов, позволит качественно изменить состояние научно-технологической базы производства и обеспеченности лечебно-профилактических учреждений РФ средствами антидотной терапии и существенно повысить качество оказания медицинской помощи населению от поражающих факторов химической природы.

Авторский коллектив надеется, что предлагаемая монография представит интерес для специалистов, работающих как в области токсикологии, так и в других смежных дисциплинах, связанных с проблемами химической безопасности.

Монография подготовлена и издана в рамках ФЦП «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009–2014 годы)».

ISBN 978-5-94822-059-8

---

## **КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ**

**Главный редактор:** *Уйба Владимир Викторович* – доктор медицинских наук, профессор, руководитель ФМБА России

**Ответственный редактор:** *Назаров Виктор Борисович* – доктор биологических наук, директор ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России

**Научный редактор:** *Гладких Вадим Дмитриевич* – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России

*Баландин Никита Викторович* – заместитель начальника научно-организационного отдела ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России

*Беловолов Антон Юрьевич* – кандидат химических наук, начальник научно-организационного отдела ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России

*Вареник Валерий Иванович* – кандидат химических наук, начальник Управления организации научных исследований ФМБА России

*Колосов Роман Вячеславович* – начальник тендерно-закупочного отдела ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России

*Киселев Михаил Филиппович* – доктор биологических наук, профессор, заместитель руководителя ФМБА России

*Николаев Виктор Александрович* – кандидат технических наук, заместитель начальника Управления организации научных исследований ФМБА России, начальник отдела химико-биотехнологических проблем ФМБА России

*Остапенко Юрий Николаевич* – кандидат медицинских наук, доцент, директор ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр» ФМБА России, доцент кафедры клинической токсикологии ГБОУДПО РМАПО, главный токсиколог Министерства здравоохранения Российской Федерации

*Падалко Сергей Владимирович* – кандидат медицинских наук, заместитель начальника Управления организации научных исследований ФМБА России

*Сарманаев Салават Хамитович* – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой клинической фармакологии и токсикологии ФГОУ ИПК ФМБА России

---

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>АОХВ</b> .....	аварийно опасные химические вещества
<b>АТФ(АДФ)</b> .....	аденозин трифосфорная кислота (аденозин дифосфорная кислота)
<b>АХОВИД</b> .....	аварийно химически опасное вещество ингаляционного действия
<b>БОВ (ОВ)</b> .....	боевые (отравляющие) вещества
<b>ВОЗ</b> .....	Всемирная организация здравоохранения
<b>ГАМК</b> .....	γ-аминомасляная кислота
<b>ГЭБ</b> .....	гемато-энцефалический барьер
<b>ЖНВЛП</b> .....	жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
<b>ЗВХЗ</b> .....	зона возможного химического заражения
<b>ЛПУ</b> .....	лечебно-профилактическое учреждение
<b>КВИО</b> .....	коэффициент возможного ингаляционного отравления
<b>МКБ-10</b> .....	международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра
<b>МЧС</b> .....	Министерство чрезвычайных ситуаций
<b>МПХБ</b> .....	Международная программа по химической безопасности
<b>ОХО</b> .....	острые химические отравления
<b>ОХУХО</b> .....	объект хранения и уничтожения химического оружия
<b>ПДК</b> .....	предельно допустимая концентрация
<b>РФ</b> .....	Российская Федерация
<b>СДЯВ</b> .....	сильнодействующие ядовитые вещества
<b>СМЭ</b> .....	судебно-медицинская экспертиза
<b>СП</b> .....	санитарные потери
<b>ТХВ</b> .....	токсичные химические вещества
<b>ФОВ (ФОС)</b> .....	фосфорорганические вещества (соединения)
<b>ФЦП</b> .....	Федеральная целевая программа
<b>ХО</b> .....	химическое оружие
<b>ХОВ</b> .....	химически опасные вещества
<b>ХОО</b> .....	химически опасный объект
<b>ЧС</b> .....	чрезвычайная ситуация
<b>цАМФ</b> .....	циклический аденозин-монофосфат

## СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений .....	4
Предисловие .....	7
<b>Глава 1. Анализ существующих угроз возникновения чрезвычайных ситуаций химической природы с обоснованием перечня токсикантов, способных приводить к массовым отравлениям, при лечении которых необходимо использовать антидоты (Вареник В.И., Гладких В.Д., Киселев М.Ф., Николаев В.А., Падалко С.В., Остапенко Ю.Н.) .....</b>	<b>11</b>
1.1. Общие положения и понятия.....	11
1.2. Эпидемиология острых бытовых отравлений .....	29
1.3. Существующие угрозы возникновения чрезвычайных ситуаций химической природы .....	36
1.4. Обоснование перечня приоритетных токсичных химических веществ, способных приводить к групповым и массовым отравлениям, при лечении которых необходимо использовать антидоты .....	59
<b>Глава 2. Роль и место антидотной терапии в системе оказания медицинской помощи при острых химических отравлениях (Беловолов А.Ю., Гладких В.Д., Назаров В.Б., Остапенко Ю.Н.) .....</b>	<b>79</b>
2.1. Общие положения и понятия.....	79
2.2. Актуализация номенклатуры средств антидотной терапии и определение их приоритетности для лечебно-профилактических учреждений .....	93
2.3. Состояние производственной базы антидотов в Российской Федерации и сведения об их доступности на фармацевтическом рынке .....	120
<b>Глава 3. Антидотная терапия острых отравлений приоритетными токсикантами, способными приводить к групповым и массовым отравлениям. Состояние и перспективы развития (Баландин Н.В., Гладких В.Д., Колосов В.Р., Назаров В.Б., Сарманаев С.Х.).....</b>	<b>135</b>
3.1. Антидотная терапия отравлений антихолинэстеразными веществами .....	135
3.2. Антидотная терапия лекарственных отравлений.....	167
3.3. Антидотная терапия отравлений тяжелыми металлами.....	182
3.4. Антидотная терапия при поражении токсичными продуктами горения.....	194
3.5. Иммунотоксикотерапия отравлений природными ядами и токсинами.....	207

<b>Глава 4. Приоритетные направления научно-производственного и нормативно-правового развития системы антидотного обеспечения в Российской Федерации (Беловолов А.Ю., Гладких В.Д., Киселев М.Ф., Назаров В.Б., Николаев В.А., Уйба В.В.)</b> .....	216
4.1 Общая оценка состояния и определение системных проблем производства и обеспечения антидотами в Российской Федерации .....	216
4.2. Основные направления решения проблем, связанных с научно-производственным и нормативным развитием системы антидотного обеспечения в Российской Федерации .....	221
<b>Заключение</b> .....	243
<b>Приложения</b> .....	249
Приложение 1. Классификация острых отравлений по МКБ-10 .....	250
Приложение 2. Перечень требующих разработки стандартов лечения острых отравлений приоритетными токсичными химическими веществами .....	273
Приложение 3. Нормы обеспечения субъектов РФ и учреждений федерального уровня средствами андтидотной терапии, необходимыми для оказания медицинской помощи при острых отравлениях .....	275
Приложение 4. Рекомендации по применению антидотов, вошедших в перечень резерва медицинского имущества Министерства здравоохранения РФ для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций, в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от 09.2011 № 1037 .....	281
Приложение 5. Информационные данные о состоянии производства основных лекарственных средств, используемых в качестве антидотов в Российской Федерации .....	283
Приложение 6. Перечень нормативно-правовых и инструктивно-методических документов по вопросам разработки, производства, оборота средств антидотной терапии и организации оказания медицинской помощи при острых отравлениях .....	287

## Предисловие

Современный период развития мирового сообщества и Российской Федерации, в частности, характеризуется глобализацией химической опасности. «Усиливающееся негативное влияние химических факторов на население, социальную инфраструктуру и экологическую систему, увеличение риска чрезвычайных ситуаций (в том числе ввиду террористических воздействий) на потенциально опасных химических объектах представляют возрастающую угрозу жизнедеятельности человека, национальной безопасности, социально-экономическому развитию Российской Федерации», — подчеркивается в «Основах государственной политики в области обеспечения радиационной, химической и биологической безопасности РФ на период до 2010 г. и дальнейшую перспективу».

К объективным причинам усиления химической опасности относится возрастание химической нагрузки на общество, что, в свою очередь, обусловлено ростом потенциала химической промышленности развитых стран, широким использованием высокотоксичных веществ на промышленных предприятиях, наличием неуничтоженного запаса химического оружия (ХО), активизацией террористических проявлений и пр. В этих условиях наряду с постоянным риском возникновения отравлений на бытовом уровне сохраняется потенциальная опасность возникновения случаев массовых острых отравлений вследствие чрезвычайных ситуаций (ЧС) химической природы.

Характеризуя химическую опасность по таким показателям, как условия и вероятность возникновения экстремальных ситуаций, этиологические факторы возможного поражения, прогнозируемые масштабы поражения, характер воздействия и по-

следствия поражений, можно констатировать качественные изменения в содержании и сути самой химической опасности:

- химические загрязнители становятся глобальным, стабильным, постоянно действующим фактором;
- формируется устойчивая совокупность приоритетных химических загрязнителей;
- появляются новые формы химически-обусловленной патологии;
- отмечается снижение неспецифической и специфической устойчивости организма к воздействию вредных факторов химической природы.

В сложившихся условиях обеспечение химической безопасности населения превращается в одно из важнейших направлений укрепления национальной безопасности государства. Вышеперечисленные реалии должны приниматься во внимание при разработке концепции медицинского обеспечения химической безопасности (национальной химической безопасности), направленной на предотвращение сверхнормативного воздействия факторов химической природы в ходе повседневной деятельности и минимизацию ущерба здоровью и сохранение жизни населения при ЧС химической природы.

В условиях глобализации химической опасности в ходе повседневной жизнедеятельности и возрастающей угрозы возникновения ЧС химической природы основными направлениями развития средств медикаментозной защиты от химических факторов является разработка и обеспечение лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) медикаментозными средствами:

- этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии критических состояний для применения на догоспитальном и госпитальном этапах;
- ускоряющими течение реабилитационного периода острых отравлений;
- повышающими неспецифическую резистентность организма к токсическому воздействию;
- профилактика отдаленных последствий токсического воздействия.

Оптимизация лечебно-организационных мероприятий при оказании экстренной медицинской помощи и терапии острых отравлений на этапах медицинской эвакуации во многом определяется качеством используемых медицинских технологий. Своевременно проводимой этиоспецифической терапии, направленной на выведение токсиканта из организма или на временную нейтрализацию его токсических эф-

фектов, принадлежит ведущее место в системе оказания токсикологической медицинской помощи при острых отравлениях.

При острых отравлениях, характеризующихся формированием массовых санитарных потерь в короткие сроки, значение своевременности применения антидотов, повышающих эффективность проводимых лечебных мероприятий, сокращающих продолжительность лечения и, в определенной степени, уменьшающих общие затраты на медицинское обслуживание пораженных, возрастает.

Повышение качества оказания медицинской помощи населению (в том числе и при лечении острых отравлений) в значительной степени связано с отбором и унификацией наиболее эффективных и воспроизводимых методов лечения (в том числе и антидотной терапии). С этой целью во многих странах мира приняты стандарты оказания медицинской помощи, учитывающие международный опыт (рекомендации экспертов ВОЗ) и особенности существующих систем антидотного обеспечения.

В связи с этим, одной из составляющих концепции медицинского обеспечения химической безопасности является научно-обоснованная система обеспечения средствами антидотной терапии, включающая разработку, производство, оснащение медицинских формирований специфическими средствами фармакотерапии и оптимизации стандартов оказания медицинской помощи при различных нозологических формах острых отравлений, включающих обязательное назначение соответствующих антидотов.

В нашей стране разработаны стандарты лечения для ряда нозологических форм токсикологического профиля. Разработка и внедрение стандартов лечения острых химических отравлений при ЧС сдерживается рядом обстоятельств, в частности: отсутствием четких представлений о наиболее актуальных (с точки зрения современной токсикологической ситуации) антидотах, их доступности и целесообразности использования на различных этапах медицинской эвакуации; несоответствием существующей нормативно-методической и правовой базы формирования резерва и обеспечения антидотами медицинских формирований современным реалиям химической опасности и пр.

При неоспоримости преимуществ использования антидотов в тактике лечения острых отравлений, существующее в РФ состояние обеспечения лечебно-профилактических учреждений средствами этиоспецифической терапии на протяжении по-

следних десятилетий остается неудовлетворительным. На этом вопросе неоднократно акцентировалось внимание ведущих токсикологов и токсикологического сообщества в целом: резолюции I (ноябрь 1998 г.), II (ноябрь 2003 г.) и III (декабрь 2008 г.) съездов токсикологов России. Основной причиной сложившегося положения является отсутствие научно обоснованной государственной программы нормативно-правового и производственного развития системы антидотного обеспечения в РФ.

В настоящей работе, на основании анализа состояния и перспектив развития системы антидотной терапии в свете достижений фундаментальных медико-биологических наук и произошедших в последние десятилетия качественных изменений сути химической опасности, предпринята попытка обозначить приоритетные задачи и направления научных исследований по обоснованию концептуальных подходов формирования современной системы антидотного обеспечения РФ. Их реализация, на наш взгляд, позволит качественно изменить состояние научно-технологической базы производства и обеспеченности лечебно-профилактических учреждений РФ средствами антидотной терапии и качество оказания медицинской помощи населению от поражающих факторов химической природы.

Авторский коллектив надеется, что предлагаемая монография представит интерес для специалистов, работающих как в области токсикологии, так и в других смежных дисциплинах, связанных с проблемами химической безопасности.

*Доктор медицинских наук,  
профессор В.В. Уйба*

## **Глава 1**

### **Анализ существующих угроз возникновения чрезвычайных ситуаций химической природы с обоснованием перечня токсикантов, способных приводить к массовым отравлениям, при лечении которых необходимо использовать антитоксиканты**

#### **1.1. Общие положения и понятия**

##### *Чрезвычайные ситуации*

Под чрезвычайной ситуацией (ЧС) понимается обстановка на определенной территории (акватории) или объекте, сложившаяся в результате аварии, катастрофы, опасного природного явления, эпидемии, эпизоотии, применения современных средств поражения или иного бедствия, которая может повлечь или повлекла за собой человеческие жертвы, нанесение ущерба здоровью людей и (или) окружающей природной среде, значительные материальные потери и нарушения условий жизнедеятельности людей. *Зона ЧС* — территория или акватория, подверженная воздействию опасных факторов ЧС, границы которой установлены руководителем работ по ликвидации ЧС [41].

*ЧС для здравоохранения* — обстановка, сложившаяся на объекте, в зоне (районе) ЧС в результате аварии, катастрофы, опасного природного явления, эпидемии, военных действий, характеризующаяся наличием или возможностью появления значительного числа пораженных (больных), резким ухудшением условий жизнедеятельности населения и требующая привлечения для медико-санитарного обеспечения сил и средств здравоохранения, находящихся за пределами объекта (зоны, района) ЧС, а также особой организации работы медицинских учреждений и формирований, участвующих в ликвидации медико-санитарных последствий ЧС. Общим критерием характеристики ЧС принято считать неспособность объекта (региона) справиться с последствиями катастрофы собственными силами, наличие десяти и более постра-

давших (в т. ч. двух и более погибших), а также значительного материального ущерба. Комплексная оценка масштабов ЧС принята в нашей стране в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации «О классификации чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера» и является основой для принятия решений и практических действий [32, 35].

В зависимости от масштабов, количества пострадавших и экономического ущерба выделяют следующие типы (категории) ЧС [32]:

а) *ЧС локального характера*, в результате которой зона ЧС не выходит за пределы территории объекта, при этом количество людей, погибших или получивших ущерб здоровью (далее — количество пострадавших), составляет не более 10 человек, размер ущерба окружающей природной среде и материальных потерь (далее — размер материального ущерба) составляет не более 100 тыс. рублей.

б) *ЧС муниципального характера*, в результате которой зона ЧС не выходит за пределы территории одного поселения или внутригородской территории города федерального значения, при этом количество пострадавших составляет не более 50 человек либо размер материального ущерба составляет не более 5 млн рублей, а также данная ЧС не может быть отнесена к ЧС локального характера.

в) *ЧС межмуниципального характера*, в результате которой зона ЧС затрагивает территорию двух и более поселений, внутригородских территорий города федерального значения, при этом количество пострадавших составляет не более 50 человек либо размер материального ущерба составляет не более 5 млн рублей.

г) *ЧС регионального характера*, в результате которой зона ЧС не выходит за пределы территории одного субъекта Российской Федерации, при этом количество пострадавших составляет свыше 50 (но не более 500) человек, либо размер материального ущерба составляет свыше 5 (но не более 500) млн рублей.

д) *ЧС межрегионального характера*, в результате которой зона ЧС затрагивает территорию двух и более субъектов РФ, при этом количество пострадавших составляет свыше 50 (но не более 500) человек, либо размер материального ущерба составляет свыше 5 (но не более 500) млн рублей.

е) *ЧС федерального характера*, в результате которой количество пострадавших составляет свыше 500 человек либо размер материального ущерба составляет свыше 500 млн рублей.

Выделяют техногенные (антропогенные), природные и экологические ЧС.

К техногенным ЧС химической природы относятся: пожары, взрывы, взрывы с последующим горением, внезапные выбросы огня и газа, аварии с угрозой выброса радиоактивных и химически опасных веществ.

Характерной чертой ЧС является возникновение временной диспропорции в ее регионе между силами и средствами аварийно-спасательных служб, здравоохранения и возникшей потребностью в аварийно-спасательных и неотложных медицинских и санитарно-гигиенических мероприятиях. В связи с этим выделяют комплекс организационных и специальных мероприятий, направленных на предупреждение и ликвидацию ЧС [41]:

а) *Предупреждение ЧС* — как комплекс мероприятий, проводимых заблаговременно и направленных на максимально возможное уменьшение риска возникновения ЧС, сохранение здоровья людей, снижение размеров ущерба окружающей среде и материальных потерь в случае их возникновения.

б) *Локализация ЧС* — предотвращение дальнейшего распространения опасных факторов ЧС в результате выполнения комплекса аварийно-спасательных и других неотложных работ.

в) *Ликвидация ЧС* — аварийно-спасательные и другие неотложные работы, проводимые при возникновении ЧС и направленные на спасение жизни, сохранение здоровья людей, снижение материальных потерь и размеров ущерба окружающей природной среде, а также на локализацию зоны ЧС и прекращение действия опасных факторов ЧС.

Возможные варианты ЧС мирного времени можно прогнозировать, исходя из «естественного фона», (т.е. из повседневной обстановки с учетом территориальных объектов повышенной опасности) на основе учета, анализа и прогноза медицинских и медико-социальных показателей. На этот фон допустимо распространить статистические закономерности, характеризующие распределение санитарных потерь в имевших место ЧС. Таким образом, получив ориентировку о возможном объеме медицинских мероприятий, можно рассчитать потребности в необходимых силах и средствах для ликвидации последствий ЧС, после чего путем учета их наличия обосновать возможность усиления.

*Медико-санитарные последствия ЧС* — это комплексная характеристика ЧС, определяющая содержание, объем и организацию медико-санитарного обеспечения.

Это понятие включает: величину и характер возникших санитарных потерь; нуждаемость пораженных в различных видах медицинской помощи; условия проведения лечебно-эвакуационных мероприятий в зоне ЧС; санитарно-гигиеническую и санитарно-эпидемиологическую обстановку, сложившуюся в результате ЧС; выход из строя или нарушение деятельности лечебно-профилактических, санитарно-гигиенических, противоэпидемических учреждений и учреждений снабжения медицинским имуществом, а также нарушение жизнеобеспечения населения в зоне ЧС и прилегающих к ней районах [35].

*Санитарные потери (СП)* — это потери населения (войск) за счет пораженных и больных, поступивших в медпункты и лечебные учреждения на срок более суток. СП являются частью общих потерь, которые, кроме санитарных, включают безвозвратные потери (погибшие и умершие до поступления в медпункты, пропавшие без вести). Обычно СП значительно превышают безвозвратные. При планировании лечебно-эвакуационного обеспечения войск и гражданского населения в условиях ЧС и современных военных конфликтов прогнозирование величины и структуры СП имеет решающее значение и предопределяет успех медицинского обеспечения. Рассмотрение ожидаемой структуры СП позволяет разработать унифицированные этапные лечебно-тактические схемы и средства их материально-технического обеспечения.

Структуру санитарных потерь при различных ситуациях, связанных с применением средств химического терроризма, ориентировочно прогнозируют по методикам расчета санитарных потерь применительно к химическому оружию. Для приоритетных токсикантов из группы потенциальных средств химического терроризма СП могут составить: до 30 % в случае воздействия фосфорорганическими веществами (ФОВ) и инкапситами опиоидного действия; до 20 % — психодислептиками типа ВZ; до 10 % — цианидами и ипритом; до 5 % — люизитом.

В очагах поражения быстродействующих токсикантов (ФОВ, цианиды, опиоиды) в структуре СП ожидается преобладание тяжелых форм поражения (до 60 %); поражения средней и легкой степени тяжести прогнозируются соответственно до 10 % и 30 %.

В очагах поражения замедленного действия (иприт, люизит) тяжелые формы поражения прогнозируются до 30 %; средней степени тяжести — до 60 %; легкие поражения — до 10 %.

В случае применения веществ раздражающего действия в структуре СП прогнозируются легкие формы поражений, доля которых может достигать 50 %–60 %; тяжелые поражения и поражения средней степени тяжести — соответственно 10 %–20 % и 20 %–30 %.

### *Химически опасные объекты*

Под химически опасным объектом (ХОО) понимают объект, на котором хранят, перерабатывают, используют или транспортируют АОХВ, при аварии на котором (или при разрушении которого) может произойти гибель или поражение людей, сельскохозяйственных животных и растений, а также химическое заражение окружающей природной среды. По данным МЧС РФ всего в нашей стране насчитывается более 3 тыс. ХОО [17].

К ХОО относятся: предприятия химической, нефтеперерабатывающей, нефтеперегонной и других родственных им отраслей промышленности; водопроводные и очистные сооружения, использующие для дезинфекции воды хлор; предприятия, имеющие холодильные установки с использованием в качестве хладагента аммиака; железнодорожные станции, имеющие пути отстоя подвижного состава с АОХВ; склады и базы с запасами сельскохозяйственных ядохимикатов; объекты хранения и уничтожения ХО и др.

В соответствии с классификацией ВОЗ по степени опасности ХОО классифицируют на три категории: объекты с запасом хлора более 250 т, аммиака более 2500 т; объекты с запасом хлора 50–250 т, аммиака 500–2500 т; объекты с запасом хлора 0,8–50 т, аммиака 10–500 т. При оценке степени опасности ХОО, на котором имеется другое АОХВ, используется коэффициент эквивалентности этого вещества по отношению к 1 т хлора, составляющий для оксида азота — 6, синильной кислоты — 2, сероводорода — 10, сероуглерода — 125, фосгена — 0,75 [6].

В нашей стране принята классификация ХОО, основанная на оценке количества АОХВ на объекте, а также числа людей, которые могут подвергнуться его воздействию при аварийной ситуации (таблица 1.1). Эти данные являются исходными для оценки масштаба возможных химических катастроф (с учетом возможных СП), планирования медико-санитарного обеспечения при ликвидации ЧС, а следовательно,

Таблица 1.1. Критерии для классификации административно-территориальных единиц (АТЕ) и объектов по химической опасности [19]

ХОО	Определение объекта	Критерии оценки	Критерии химической опасности			
			I	II	III	IV
Объект	ХОО –объект, при аварии на котором могут произойти массовые поражения людей, животных и растений АОХВ	Численность населения, попадающего в зону АОХВ	В зону возможного химического заражения (ЗВХЗ) АОХВ попадают более 75 тыс. человек	В ЗВХЗ АОХВ попадают от 40 тыс. до 75 тыс. человек	В ЗВХЗ АОХВ попадают менее 40 тыс. человек	Зона ЗВХЗ АОХВ не выходит за пределы территории объекта или его санитарно-защитной зоны
АТЕ	Химически опасная АТЕ, более 10% населения которой может оказаться в зоне действия АОХВ при аварии на ХОО	Численность населения АТЕ, попадающего в зону АОХВ	В ЗВХЗ АОХВ попадает более 50% населения (территории)	В ЗВХЗ АОХВ попадает до 50% населения (территории)	В ЗВХЗ АОХВ попадает до 30% населения (территории)	–

Примечания: под массовым поражением следует понимать такую ситуацию, при которой в случае аварии на ХОО очаг поражения представляет опасность: на объекте — для рабочих и служащих производственного участка; в городе — для населения, проживающего в жилом квартале; в загородной зоне — для населения рабочего поселка, сельского населенного пункта.

для обоснования необходимого объема резерва антидотов на ликвидацию медико-санитарных последствий ЧС мирного времени и на военное время.

*Химическая авария* — это авария на ХОО, сопровождающаяся проливом или выбросом АОХВ, способная привести к гибели или химическому заражению людей, продовольствия, пищевого сырья и кормов, сельскохозяйственных животных и растений, или к химическому заражению окружающей природной среды. Очаг химической аварии — место выброса (пролива, россыпи, утечки) опасного химического вещества [17, 38].

Специфика химических аварий связана с потенциальной возможностью поражения населения, так называемыми аварийно опасными химическими веществами (АОХВ). Многие из них вызывают немедленный эффект, что приводит к быстрому поражению людей.

*Аварийно опасное химическое вещество* — опасное химическое вещество, применяемое в промышленности и сельском хозяйстве, при аварийном выбросе (разливе) которого может произойти загрязнение окружающей среды, поражение людей и других биологических объектов.

При химических авариях в результате поступления АОХВ в окружающую среду возникает зона химического заражения — территория или акватория, в пределах которой распространены или куда привнесены токсиканты в концентрациях и количествах, создающих опасность для жизни и здоровья людей, для сельскохозяйственных животных и растений в течение определенного времени [17].

Зона химического заражения включает место аварии и зону распространения зараженного воздуха.

В пределах зоны химического заражения формируется *зона (очаг) химического поражения* — территория, подвергшаяся заражению токсичными химическими веществами, на которой могут возникать или возникают массовые поражения людей и животных. Очаг химического поражения возникает в пределах зоны химического заражения, но их границы не идентичны [38, 39].

Одним из основных мероприятий оказания медицинской помощи пораженным АОХВ является фармакологическая терапия с применением антидотов. Характер поражения людей АОХВ таков, что медицинская помощь пораженным должна быть оказана в наиболее короткие сроки и в полном объеме, что обуславливает необ-

ходимость соответствующей обеспеченности медицинских формирований ассортиментом лекарственных средств и антидотов (применяемых при оказании всех видов медицинской помощи как на месте поражения, так и в учреждениях здравоохранения).

Основными путями поступления АОХВ в организм человека являются ингаляционный, пероральный, через кожные покровы и слизистые оболочки.

По скорости развития патологических нарушений и, соответственно, формирования санитарных потерь, все АОХВ подразделяются на группы: вещества быстрого действия с развитием симптомов интоксикации в течение нескольких минут (синильная кислота, акрилонитрил, сероводород, окись углерода, окислы азота, хлор и аммиак в высокой концентрации, инсектициды, фосфорорганические соединения и др.); вещества замедленного действия с развитием симптомов интоксикации в течение нескольких часов (динитрофенол, диметилсульфат, метилбромид, метилхлорид, оксихлорид фосфора, окись этилена, треххлористый фосфор, фосген, хлорид серы, этиленхлорид, этиленфторид и др.); вещества крайне замедленного действия с развитием симптомов интоксикации в срок до двух недель (металлы, диоксины и др.).

В зависимости от стойкости химических веществ (продолжительности загрязнения местности) и быстроты развития интоксикации аварии разделяют на стойкие и нестойкие, быстродействующие и замедленные. Соответственно выделяют четыре типа очагов при химических авариях: нестойкий очаг поражения быстродействующими веществами (хлор, аммиак, бензол, гидразин, сероуглерод и др.); стойкий очаг поражения быстродействующими веществами (уксусная и муравьиная кислоты, некоторые виды отравляющих веществ); нестойкий очаг поражения медленнодействующими веществами (фосген, метанол, тетраэтилсвинец и др.); стойкий очаг поражения медленнодействующими веществами (металлы, диоксины и др.).

Тяжесть поражения АОХВ зависит от их вида, количества вещества, попавшего в организм (или на кожу и слизистые оболочки), сроков и качества проведения санитарной обработки, наличия и своевременности использования средств защиты.

При химических авариях прогнозируется следующее распределение поражений по степени тяжести: гибель — 1%–2%; поражения тяжелой, средней и легкой степени соответственно 5%–10%, 10%–15% и 75%–85% [18].

Прогнозируемое количество пораженных в результате химической аварии определяется по формуле 1:

$$K_{\Pi} = I_{\Pi\text{H}} * K_{\text{ЗА}} \quad (1)$$

где:  $K_{\Pi}$  — количество людей, пораженных в результате химической аварии;  $I_{\Pi\text{H}}$  — интенсивность (массовость) поражения людей в очаге химической аварии,  $K_{\text{ЗА}}$  — количество людей, находящихся в зоне аварии (по этому показателю химические аварии разделяют на следующие категории: аварии с низкой интенсивностью поражения — 20 человек пораженных на 1 тысячу населения; аварии со средней интенсивностью поражения — до 50 человек пораженных на 1 тысячу населения; аварии с высокой интенсивностью поражения — до 100 человек пораженных на 1 тысячу населения).

Для расчета санитарных потерь рекомендуется использовать следующий подход (формула 2):

$$P = S_0 [\Gamma_1/\Gamma * D * K_3 + (1 - \Gamma_1/\Gamma) D\phi * K\phi_3] \quad (2)$$

где:  $P$  — количество пораженного населения, человек;  $S_0$  — площадь очага поражения, км<sup>2</sup>;  $\Gamma_1$  — глубина распространения зараженного воздуха (ЗВ) в городе, км;  $\Gamma$  — глубина распространения ЗВ на открытой (или закрытой) местности, км;  $D$  — средняя плотность населения в городе, чел./км<sup>2</sup>;  $K_3$  — коэффициент защищенности населения в городе;  $D\phi$  — средняя плотность населения в загородной зоне, чел./км<sup>2</sup>;  $K\phi_3$  — коэффициент защищенности населения в загородной зоне, определяемый по формуле 3:

$$K_3 = 1 - n_1 - n_2 \quad (3)$$

где:  $n_1$  и  $n_2$  — доли населения, обеспеченного соответственно противогазами и убежищами.

Если глубина распространения зараженного воздуха в городе составляет 1/3 от общей глубины распространения и более, формула (2) принимает вид:

$$P = S_0 * \Gamma_1/\Gamma * D * K_3 \quad (4)$$

Если происходит распространение зараженного воздуха только в загородной зоне, формула (2) имеет вид:

$$P = S_0 * D_{\phi} * K_{\phi_3} \quad (5)$$

Ниже приведена формула 6 для расчета потребного количества лекарственных средств, которую можно использовать и для расчета количества антидотов согласно расчетным нормам лекарственных средств для оказания медицинской помощи пораженным при авариях на химически опасных объектах:

$$N_i = (S/100) * n_i \quad (6)$$

где:  $N_i$  — искомое количество  $i$ -го наименования лекарственного средства;  $S$  — количество пораженных (санитарные потери);  $n_i$  — количественный показатель нормы  $i$ -го наименования лекарственного средства согласно Расчетным нормам. Вычисление необходимого количества антидотов производится по каждому наименованию. Количество каждого наименования лекарственных средств в Расчетных нормах указывается на 100 пораженных.

Определение нормы расхода того или иного антидота ( $N_s$ ) возможно проводить и по формуле 7:

$$N_s = D_c * t * n \quad (7)$$

где:  $D_c$  — суточная доза препарата;  $t$  — длительность его применения;  $n$  — количество пораженных, нуждающихся в антидотном препарате.

Расчет количества необходимого запаса антидотов в ряде случаев целесообразно проводить с учетом количества выездных бригад на станциях скорой помощи (формула 8) и количества токсикологических коек в лечебно-профилактическом учреждении (формула 9).

$$K_{03} = ОЛД * n * P \quad (8)$$

где:  $K_{03}$  — количество доз антидота, необходимое для станции скорой медицинской помощи; ОЛД — однократная лечебная доза;  $n$  — количество выездных бригад на станции скорой медицинской помощи;  $P$  — оборачиваемость бригады во время ликвидации медицинских последствий чрезвычайных ситуаций.

$$K_C = \text{ОДД} * n * \text{ЭКД} \quad (9)$$

где:  $K_C$  — количество доз антидота, необходимое для данного стационара; ОДД — однократная дневная доза;  $n$  — количество токсикологических (или аналогичных) коек; ЭКД — эквивалентная курсовая доза.

При проведении экспертной оценки и расчета необходимого количества антидотов необходимо учитывать, что методики прогнозирования санитарных потерь с распределением по степени тяжести, а также определения числа пораженных, нуждающихся в антидотах, имеют ряд ограничений.

Эффективность обеспечения лекарственными средствами (и антидотами в том числе) при ликвидации последствий ЧС рекомендуется оценивать исходя из количества людей, нуждающихся в медицинской помощи, количества требуемых лекарственных средств и антидотов, с учетом численности населения региона и нормативных коэффициентов обеспечения антидотами (формулы 10–12).

$$K_M = K_{\text{ОМБ}} * K_P \quad (10)$$

где:  $K_M$  — количество требуемых медикаментов;  $K_{\text{ОМБ}}$  — нормативные коэффициенты обеспечения медикаментами;  $K_P$  — численность населения региона.

$$\text{Э}_{\text{ОЛ}} = 1, \text{ если } K_{\text{П}} \leq K_{\text{ОМБ}} * K_P \quad (11)$$

$$\text{Э}_{\text{ОЛ}} = 1 - K_{\text{П}} / K_M = 1 - K_{\text{П}} / K_{\text{ОМБ}} * K_P \quad (12)$$

где:  $\text{Э}_{\text{ОЛ}}$  — эффективность обеспечения лекарственными средствами;  $K_{\text{П}}$  — количество людей, нуждающихся в медицинской помощи;  $K_M$  — количество требуемых

медикаментов;  $K_{\text{ОМБ}}$  — нормативные коэффициенты обеспечения медикаментами;  $K_p$  — численность населения региона.

Потенциальная эффективность обеспечения лекарственными средствами и антидотами ( $\Theta_{\text{ОЛ}}$ ) возрастает при увеличении необходимых запасов лекарственных средств и антидотов ( $K_M$ ) и при уменьшении количества людей, пораженных в результате химической аварии ( $K_{\text{П}}$ ). Из-за ограниченности финансовых и материальных средств целесообразно регулировать обеспечение региональных центров лекарственными средствами и антидотами, т.е. задавать различные уровни нормативных коэффициентов  $K_p$  и  $K_{\text{ОМБ}}$  с учетом степени химической опасности регионов.

*Первоочередной список аварийно опасных химических веществ  
и потенциальных средств химического терроризма*

«Химизация» многих отраслей народного хозяйства представляет потенциальную опасность массовых отравлений АОХВ; современная общественно-политическая обстановка в мире не позволяет обойти вниманием две группы ядов, способных вызвать поражение значительного количества людей: диверсионные яды и полицейские газы.

Для обозначения АОХВ использовались и используются различные термины. К хронологически наиболее ранним терминам, в соответствии с Каталогом основных понятий Российской системы предупреждения и действий в ЧС (1993), относится такое обозначение как сильнодействующие ядовитые вещества (СДЯВ) — химические соединения, применяемые в народном хозяйстве, попадание которых в грунт, воду или выброс в атмосферу может вызвать массовую гибель людей, сельскохозяйственных животных, растений либо заражение воздуха, грунта и воды в концентрациях и количествах, опасных для жизни и здоровья людей, сельскохозяйственных животных и растений. Перечень СДЯВ насчитывал до 107 наименований [6, 37, 39]. В качестве синонима АОХВ используется также термин «токсичные химические вещества» (ТХВ).

Для формирования резервов антидотов с целью повышения готовности к действиям по ликвидации медико-санитарных последствий химических аварий необходимо проведение паспортизации и сертификации ХОО с учетом свойств находящихся на них химических веществ.

Показатели опасности химических веществ при авариях зависят от:

- физико-химических свойств веществ, которые определяют стойкость очага поражения, формирование в нем поражающих концентраций, возможность вторичного загрязнения за счет испарения химических веществ с одежды и кожных покровов и пр. (температура кипения, температура плавления, плотность, давление паров, растворимость и др.);
- способности химических веществ при пожарах и взрывах усложнять ЧС (самовоспламенение, способность взрываться и гореть при взаимном контакте и др.);
- особенностей токсического действия химических веществ при различных путях их поступления в организм (параметры острой токсичности на смертельных и пороговых уровнях воздействия, параметры раздражающего действия ХОВ на органы дыхания, слизистые оболочки глаз и кожные покровы);
- аварийных гигиенических регламентов и других показателей.

Для включения токсикантов в список аварийно опасных химических веществ приняты следующие критерии: принадлежность вещества к потенциально опасным при аварии (преимущественно при ингаляционном пути поступления); наличие вещества, производимого, используемого, хранящегося или транспортируемого в количествах, которые превышают нормативы безопасности; физико-химические свойства вещества; токсичность вещества; отнесение вещества к соединениям, которые по статистическим данным послужили за последние годы причинами чрезвычайных ситуаций химической природы; наличие ранее подготовленных зарубежных и отечественных списков.

Первоочередной список АОХВ представлен в таблице 1.2. Список включает 31 соединение и составлен на основании анализа наиболее распространенных отечественных и зарубежных перечней веществ, опасных при авариях, а также статистических данных о химических веществах, послуживших за последние годы причинами ЧС [6, 8, 38].

**Таблица 1.2. Аварийно опасные химические вещества, включенные в первоочередной список, и основной механизм их действия на организм [8]**

№ п/п	Наименование аварийно опасного химического вещества	Характер действия на организм
1	Хлор	Раздражающее
2	Аммиак	Раздражающее

№ п/п	Наименование аварийно опасного химического вещества	Характер действия на организм
3	Кислота серная	Раздражающее
4	Кислота фтористоводородная	Смешанное
5	Кислота соляная	Раздражающее
6	Кислота азотная	Раздражающее
7	Углерод четыреххлористый (тетрахлорметан)	Резорбтивное
8	Дихлорэтан	Резорбтивное
9	Фосген	Смешанное
10	Фосфорорганические соединения (дихлофос, карбофос, метафос, тиофос, хлорофос)	Резорбтивное
11	Оксид углерода (окись углерода)	Резорбтивное
12	Сероводород	Смешанное
13	Сероуглерод	Смешанное
14	Кислота синильная (циановодород)	Резорбтивное
15	Диоксид серы (сернистый ангидрид, сернистый газ)	Раздражающее
16	Метилхлорид (хлорметан)	Смешанное
17	Формальдегид	Раздражающее
18	Этиленоксид (окись этилена)	Раздражающее
19	Хлорпикрин	Раздражающее
20	Триметиламин	Смешанное
21	Ацетонитрил	Смешанное
22	Диметиламин	Смешанное
23	Метилбромид (метил бромистый, бромметан)	Резорбтивное
24	Хлорциан	Смешанное
25	Трихлорид фосфора (фосфор треххлористый)	Раздражающее
26	Метилакрилат	Смешанное
27	Оксихлорид фосфора (фосфора хлорокись)	Раздражающее
28	Этилендиамин	Смешанное
29	Ацетонциангидрин	Резорбтивное
30	Метиловый спирт (метанол)	Резорбтивное
31	Гидразин и его производные	Смешанное

Для этих веществ разработаны и утверждены Минздравом России Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях [9–15]. Этот список и разработанные к нему Стандарты являются основой для формирования номенклатуры антидотов, необходимых для оказания помощи пострадавшим при ЧС мирного времени.

Существенной угрозой возникновения ЧС химической природы являются террористические посягательства, в том числе на критически важные объекты инфраструктуры и жизнеобеспечения, а также места массового пребывания людей. Перечень химических веществ, использование которых наиболее вероятно при совершении террористических актов, изложенный в методических рекомендациях № 2510/13132–01–34 «Организация медико-санитарного обеспечения при террористических актах с использованием опасных химических и отравляющих веществ» (утв. Минздравом РФ 28 декабря 2001 г.), представлен в таблице 1.3.

### *Эпидемиология острых отравлений*

Токсический процесс — формирование и развитие реакций биосистемы на действие токсиканта, приводящих к ее повреждению (или гибели). Механизмы формирования и развития токсического процесса, его качественные и количественные характеристики определяются, прежде всего, строением вещества и его действующей дозой. Проявления токсического процесса обуславливаются уровнем организации биологического объекта, на котором токсичность вещества исследуется: на клеточном, органном, организменном, популяционном. Одной из форм проявления токсического процесса на организменном уровне является острое отравление (интоксикация) как болезнь химической этиологии.

**Таблица 1.3. Перечень веществ, использование которых наиболее вероятно при совершении террористических актов [30]**

<b>Наименование вещества</b>	<b>Характер действия</b>
CR, CS, хлорацетофенон, хлор, хлорацетон, бромацетон	Раздражающее
Фосген, хлорпикрин	Удушающее
Люизит, иприт, азотистые иприты	Цитотоксическое

Таблица 1.3. Окончание

Наименование вещества	Характер действия
Синильная кислота, хлорциан, акрилонитрил, бромциан, бромметан	Общеядовитое
Метилмеркаптан, сероуглерод	Наркотическое
Аммиак	Прижигающее

Классификация отравлений как заболеваний химической этиологии основывается на следующих принципах: этиопатогенетическом, клиническом и нозологическом [26].

По этиопатогенетическому принципу отравления дифференцируют на: случайные (несчастный случай на производстве или в быту, алкогольные или наркотические, ятрогенные); преднамеренные (криминальные, суицидные, военные) отравления.

Клиническая классификация предусматривает выделение тех или иных форм в зависимости от особенностей клинического течения (острые, хронические), по наличию осложнений (осложненные, неосложненные), по исходу заболеваний (смертельные). В зависимости от интенсивности воздействия токсиканта (характеристика, определяющаяся дозо-временными особенностями действия) отравления дифференцируют на легкие, средней и тяжелой степени тяжести.

*Тяжелое отравление* — состояние, угрожающее жизни (крайняя форма тяжелой интоксикации — смертельное отравление).

*Отравление средней степени тяжести* — болезнь, при которой возможно длительное течение, развитие осложнений, необратимые повреждения органов и систем, приводящие к инвалидизации или обезображиванию пострадавшего.

*Отравление легкой степени* — заканчивается полным выздоровлением в течение нескольких суток.

В основе нозологических классификаций лежит отнесение тех или иных форм отравлений по принадлежности к отдельным токсикантам, группам или классам химических соединений.

С точки зрения сущности химической опасности токсичные вещества, вызывающие острые отравления, классифицируют по следующим критериям: происхождение, способ использования человеком, условия воздействия [24].

Классификация токсичных веществ по происхождению: биологические (бактериальные токсины, растительные яды, яды животного происхождения); небиологические (неорганические соединения, органические соединения); синтетические токсиканты.

Классификация по способу использования человеком: ингредиенты химического синтеза и специальных видов производств; пестициды; лекарства и пищевые добавки; средства косметики; топлива и масла; растворители, красители, клеи; побочные продукты химического синтеза, примеси и отходы.

Классификация по условиям воздействия: профессиональные (производственные); бытовые; вредные привычки и пристрастия; при специальных условиях воздействия (аварийно-катастрофального происхождения, боевые отравляющие вещества и диверсионные агенты).

Существуют и другие классификации токсичных веществ, отражающие их практическое применение [26, 27], в частности: используемые в производстве (промышленные яды) — органические растворители, топливо, красители, хладагенты, химические реагенты, пластификаторы и пр.; ядохимикаты, используемые для борьбы с вредителями сельскохозяйственных культур (инсектициды, пестициды, гербициды, зооциды, фунгициды, акарициды и др.), которые относятся к веществам различных химических групп — хлорорганические, фосфорорганические, ртутьорганические, карбаматы, пиретроиды; лекарственные средства; бытовые химикаты: пищевые добавки (уксусная кислота); средства санитарии, гигиены и косметики, средства ухода за обувью, одеждой, автомобилем и пр.; биологические — растительные и животные яды, содержащиеся в грибах (бледная поганка, мухомор, псилоцибы), растениях (аконит, цикута, клещевина), животных и насекомых (змеи, пауки, скорпионы, рыбы, моллюски); боевые отравляющие вещества.

В статистических отчетах, касающихся острых отравлений, причин заболеваний и смерти, диагнозах, выставляемых в документах медицинской отчетности Российской Федерации, используется Международная статистическая классификация болезней десятого пересмотра (МКБ-10) [31]. При анализе эпидемиологии острых отравлений правомерным является использование именно этой классификации.

В основе МКБ лежит единый кодовый перечень трехзначных рубрик, которые подразделены на четырехзначные подрубрики, при этом используется буквенно-циф-

ровой код с буквой в качестве первого знака и цифрами во 2-м, 3-м, 4-м знаках кода. Основная классификация отравлений находится во 2-й части 1-го тома МКБ, занимая рубрики с Т 36 по Т 65. Там же имеются блоки рубрик X20–X29, X40–X49, X60–X69, характеризующие внешние причины, приведшие к отравлению, и могут применяться при кодировании таких причин как преднамеренное применение токсичного вещества, что важно в свете рассматриваемой проблемы группового или массового отравления в результате ЧС (Приложение 1).

Основным источником получения определенного представления о современной номенклатуре веществ, фигурирующих в качестве причин острых химических отравлений, являются отчеты токсикологических лечебных центров (Форма № 64 — Приложение № 6 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 8 января 2002 г. № 9) [33]. Это обусловлено существующей особенностью учета острых химических отравлений в Российской Федерации:

- Федеральной службой статистики (Росстат) фиксируются лишь случайные отравления алкоголем и наркотическими средствами без учета других этиологических факторов и обстоятельств отравлений;

- в статистических формах, которыми оперируют органы здравоохранения, учитывается только общее число пролеченных (выписанных) пациентов без распределения их по видам токсикантов (больные с острыми отравлениями, получившие в стационарах амбулаторную медицинскую помощь без госпитализации не учитываются; больные с острыми химическими отравлениями, обслуженные на дому бригадами скорой медицинской помощи и не госпитализированные, также не отражаются в статистической отчетности).

Таким образом, составить полное представление о количестве случаев острых химических отравлений в России (как, впрочем, и в других странах) не представляется возможным, поскольку существующая система учета этих заболеваний ориентирована только на госпитализированных пациентов. К тому же острые химические отравления регистрируются в одном разделе с травмами, ожогами и последствиями воздействия других внешних причин, причем выделяются лишь случайные отравления алкоголем и наркотическими препаратами без учета других этиологических факторов. То же самое касается и учета смертельных случаев, где региональными бюро медицинской статистики, медицинскими информационно-аналитическими центра-

ми, статистическими управлениями учитываются лишь случайные отравления алкоголем и наркотиками.

Данные отчетов центров острых отравлений России свидетельствуют, что более 98 % отравлений происходит в бытовых условиях. Из числа госпитализированных пострадавших 50 %–55 % являются жертвами случайных, 27 %–30 % — суицидальных отравлений и 12 %–14 % — от применения химических веществ и лекарственных препаратов в целях алкогольного и наркотического опьянения, которые также можно отнести к случайным [27].

## 1.2. Эпидемиология острых бытовых отравлений

В заключительном документе Конференции ООН по окружающей среде и развитию «Международная стратегия химической безопасности. Повестка дня на XXI век» (1992) подчеркивается, что острые химические отравления представляют серьезную угрозу для населения всех стран, которые используют множество химикатов различного назначения. Особую актуальность проблема острых отравлений приобрела в последние десятилетия вследствие накопления в окружающей современной человека естественной среде огромного количества различных химических соединений (около 10 млн наименований ксенобиотиков — искусственно созданных человеком веществ и поэтому лишенных генетической информации об их естественной детоксикации). В настоящее время около 500 различных токсичных веществ вызывают наибольшее число острых отравлений. По данным ВОЗ, в 1960-х гг. в странах Западной Европы по поводу острого отравления госпитализировали в среднем 1 человека на 1000 жителей; в 1990-х гг. — почти вдвое больше. Всего в мире в 2000 г. от отравлений погибло около 250000 человек — 4,3 % от общего числа умерших. Кроме того, в мире ежегодно регистрируется несколько миллионов отравлений от укусов ядовитых змей и насекомых, а также от использования в пищу различных ядовитых рыб [26].

В специальном докладе Всемирного банка [16], посвященном проблемам неблагоприятной демографической ситуации в РФ, означено, что основными причинами смертности, заболеваемости и утраты трудоспособности в России являются неинфекционные заболевания и травмы. Смертность населения от неинфекционных за-

болеваний и травм в нашей стране втрое выше, чем в странах Западной Европы: количество смертей на 100 тыс. населения составляет соответственно 605 и 206. В ряду ведущих неинфекционных заболеваний острые отравления химической этиологии являются важным фактором, определяющим демографическую ситуацию РФ за счет вызываемой ими заболеваемости и преждевременной смертности мужчин и женщин трудоспособного и фертильного возраста. Это обусловлено как увеличением контакта населения с растущим ассортиментом химических веществ бытового и иного назначения, так и недостаточно эффективным санитарно-токсикологическим контролем за обращением используемого ассортимента химической продукции [27].

Среди причин острых отравлений выделяют две основные категории: субъективные, непосредственно зависящие от поведения пострадавшего, и объективные, вызванные конкретно сложившейся токсикологической ситуацией. Однако в каждом случае острого отравления можно обнаружить влияние причин обеих категорий.

Субъективные причины связаны в основном с самоотравлением в результате случайного или преднамеренного приема различных химических препаратов. В большинстве стран мира постоянно растет число бытовых (случайных и суицидальных) отравлений, которые происходят во внепроизводственных условиях и составляют около 98%. Криминальные случаи острых отравлений — у 3% пострадавших.

К объективным причинам, определяющим рост числа острых отравлений, в первую очередь, относятся алкоголизм, токсикомания, а также несчастные случаи [26].

Согласно сведениям, представленным в Государственных отчетах Министерства здравоохранения РФ, за последние годы число экстренно госпитализированных с острыми отравлениями (группы Т36–Т65 МКБ-10) в медицинские учреждения в среднем составляет 260–310 тысяч человек в год.

Определенное представление о количестве госпитализированных больных в РФ с отравлениями и общая тенденция этого показателя представлена в таблице 1.4.

В структуре острых отравлений за рассматриваемый период (таблица 1.5) преобладают отравления веществами медицинского применения: в группе Т36–Т50 наибольшее число отравлений приходится на препараты психофармакологического действия (Т42–Т43), наркотики (Т40), средства, воздействующие на сердечно-сосудистую систему (Т46). Из средств немедицинского применения традиционно ведущее место занимают отравления спиртами (Т51), прижигающими веществами (Т54), окисью углерода

(Т58). Вещества из групп пестицидов, металлов, цианидов (наиболее известных с точки зрения использования для лечения антидотов) представлены в меньшинстве.

Таблица 1.4. Количество больных, госпитализированных с острыми отравлениями в РФ в 1998–2008 гг.

Показатели	Годы								
	1998	2000	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Абс. число	258438	261564	268511	254802	252873	253850	254470	234325	213853
0–14 лет: абс. число (%)	27532 (10,6)	38656 (14,8)	43213 (16,1)	46399 (18,2)	44882 (17,7)	45212 (17,8)	42552 (16,7)	41970 (17,9)	36276 (17,0)

Таблица 1.5. Структура острых отравлений по нозологическим формам по данным отчетов центров отравлений в 2008–2010 гг.

№ кода по МКБ-10	Удельный вес количества отравлений в % к общему числу госпитализированных больных (по годам)		
	2008	2009	2010
T36, T38–T39	4,38	4,7	4,47
T37	0,63	0,8	0,81
T40	5,43	8,5	3,79
T41	0,33	0,1	0,03
T42	7,63	8,0	6,80
T43	9,95	8,6	8,33
T44	2,52	1,9	2,02
T45	1,68	1,4	1,26
T46	3,87	3,8	3,30
T47–T50	5,31	5,6	6,84
<b>T36–T50</b>	<b>41,73</b>	<b>43,4</b>	<b>37,65</b>
T51	37,43	42,8	36,9
T52–T53	1,62	1,1	1,86
T54	5,65	4,3	7,19
T55	0,33	0,2	0,13
T56	0,49	0,1	0,13
T57	0,15	0,2	0,08
T 58	3,46	3,1	5,28
T 59	1,00	1,2	1,09

№ кода по МКБ-10	Удельный вес количества отравлений в % к общему числу госпитализированных больных (по годам)		
	2008	2009	2010
T60	1,09	0,7	1,06
T61–T 62	2,27	2,6	2,23
T63	1,50	1,2	2,98
T64	0,03	0,0	0,0
T 65	3,25	3,5	3,45
<b>T 51–T 65</b>	<b>58,27</b>	<b>56,6</b>	<b>62,35</b>

По данным Московской станции скорой и неотложной медицинской помощи за 2005–2007 годы общее число выездов бригад к больным с острыми химическими отравлениями составило 19535, 19993, 20244 соответственно. В структуре их преобладали отравления лекарственными препаратами психотропного действия (группы T 42–T 43), составляя в среднем 27,4% от всех обращений; наркотиками и психодислептиками (T 40) — 16,3%; этанолом и другими спиртами (T 51) — 11,6%, а совместно с органическими растворителями и хлорированными углеводородами, регулярно употребляемыми населением с целью опьянения — 13,2%. Таким образом, общее наибольшее число отравлений (68,5%) вызвали вещества нейротропного действия.

Подобная структура острых отравлений отмечается и в других странах. Так, сравнительный анализ структуры острых бытовых отравлений, по данным информационных токсикологических центров России и США, свидетельствует, что суммарное количество обращений, касающихся контакта с лекарственными препаратами, заметно превалирует и в целом не очень существенно отличается: 76,0% по данным ФГУ НИПТЦ ФМБА России и 60,2% — по данным Американской ассоциации центров по контролю за отравлениями веществами, наиболее часто являющимися причиной отравлений у взрослых старше 19 лет [46]. Вещества немедицинского применения, в частности, спирты, растворители, металлы и другие токсиканты составляют соответственно 12,2% и 16,5%.

Общие данные по количеству смертельных исходов за период с 1998-го по 2010 год и показатель смертности на 100 тысяч населения, представленные в таблице 1.6, дают представление о динамике смертности при острых химических отравлениях, которая характеризуется заметным нарастанием вплоть до 2005 года и последующей тенденцией к снижению.

Анализ динамики смертности по видам токсикантов, в соответствии с данными отчетов Республиканского центра судебно-медицинской экспертизы (г. Москва), ГБУЗ города Москвы «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы» и отчетов центров острых отравлений (рисунок 1.1), свидетельствует, что подавляющее количество смертельных исходов вызвано отравлением спиртами, в частности этиловым (Т51.0), оксидом углерода (Т58), а также наркотиками (Т40).

Таблица 1.6. Динамика смертности населения при острых химических отравлениях в РФ в 1998–2010 гг.

Показатели	Годы												
	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Абс. число смертельных исходов	61868	70353	85089	87479	95045	92861	91150	93178	86503	71037	68447	61695	58586
Число смертей на 100 тыс. населения	43,0	48,9	59,1	60,8	66,0	64,5	63,3	64,7	60,1	49,3	47,5	43,4	41,3

Значительный удельный вес смертности от отравления наркотиками подтверждаются в работах Н. Н. Иванца и сотр. [20], по данным которых от острых отравлений наркотиками (преимущественно от опиатов и опиоидов) в России умерло в 2003 г. — 4572 чел., в 2004 г. — 6961 чел., в 2005 г. — 8831 чел., в 2006 г. — 10027 чел., что составляет

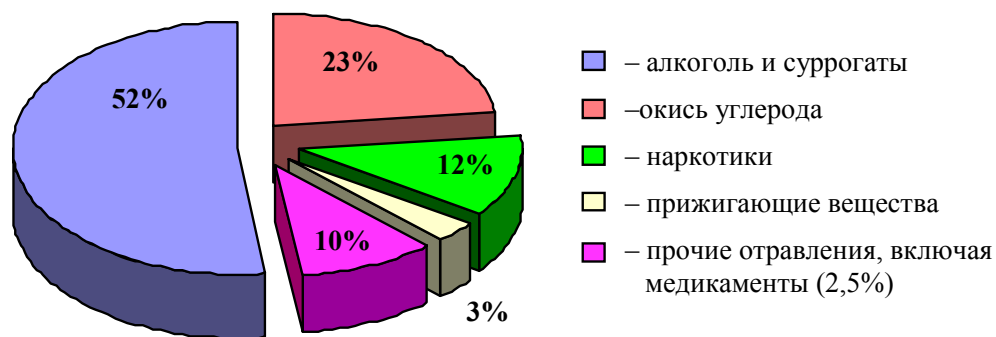


Рис. 1.1. Структура смертности населения в РФ при острых отравлениях в период 2005–2010 гг. (средние данные)

от общего числа умерших от острых химических отравлений 4,9 %, 7,6 %, 9,5 %, 11,6 % соответственно.

Преобладание острых отравлений лекарственными (преимущественно психотропными) препаратами характерно для многих стран Европы, в частности, во Франции ежегодно умирают до 2600 человек в результате острых химических отравлений. За период 1998–2005 гг. психотропные лекарственные средства явились причиной смерти в 36 % случаев, из них: бензодиазепины — в 14 %; трициклические антидепрессанты — в 12 %; нейролептики и наркотики — по 6 %; мепробамат — 4 % [49].

Для более полноценного представления о картине смертности в результате острых отравлений целесообразно рассматривать данную проблему с двух позиций: догоспитальной и госпитальной. Догоспитальная смертность — это летальные исходы при острых отравлениях, наступающие вне рамок оказания медицинской помощи (без обращения за этой помощью пострадавшего, его родственников или окружающих людей). Госпитальная смертность складывается из летальных исходов при острых отравлениях, происходящих в стационарах токсикологического и общего профиля.

Особенностью смертности при острых отравлениях является преобладание смертельных исходов, наступивших вне медицинского учреждения, т.е. непосредственно на месте происшествия. Соотношение показателей общей смертности и больничной летальности по данным отчетов центров отравлений и Республиканского центра СМЭ за 2005–2008 гг. представлено на рисунке 1.2.

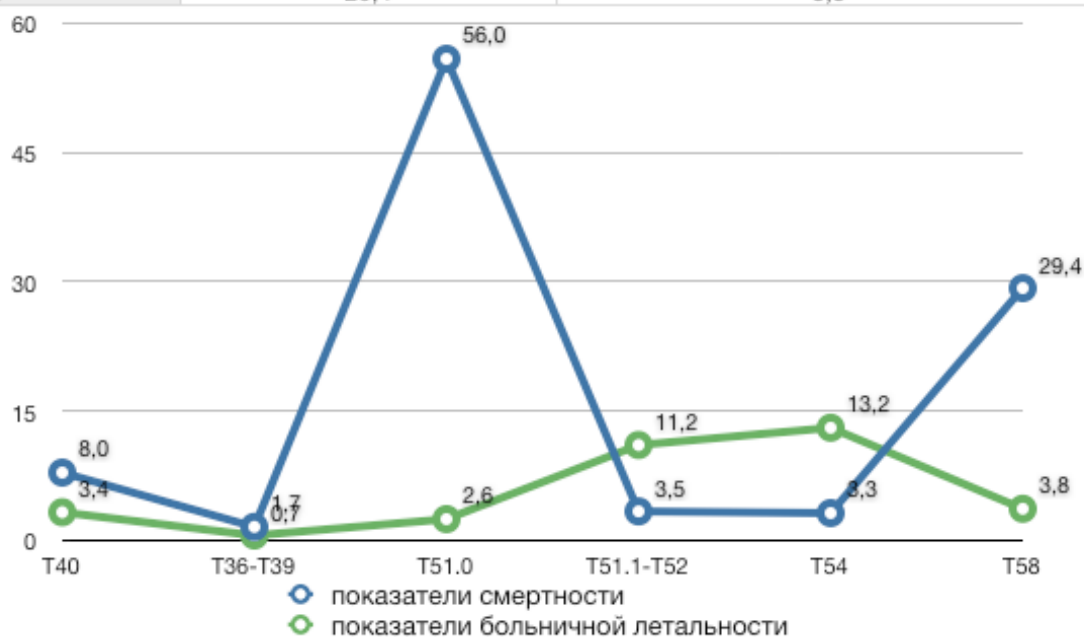
Характер кривых свидетельствует о значительном преобладании догоспитальной смертности вследствие отравления алкоголем (этанолом) и наркотиками.

С точки зрения оценки актуальности антидотной терапии при отравлениях, отмеченных высоким уровнем смертности, целесообразно руководствоваться данными о больничной летальности, поскольку значительная часть (около 88 %) смертельных исходов происходит на месте происшествия до прибытия медицинских работников (преимущественно бригад скорой медицинской помощи).

Больничная летальность во многом определяется степенью доступности для населения уксусной кислоты, высокотоксичных химических веществ, таких как метанол, этиленгликоль, дихлорэтан и другие органические соединения, обладающие наркотическим действием, а также лекарственных препаратов групп «А» и «В». Другой важный фактор — различие качества медицинской помощи, оказываемой больным

с отравлениями высокотоксичными химическими веществами в специализированных центрах острых отравлений и стационарах общего профиля [27].

	показатели смертности	показатели больничной летальности
T40	8,0	3,4
T36-T39	1,7	0,7
T51.0	56,0	2,6
T51.1-T52	3,5	11,2
T54	3,3	13,2
T58	29,4	3,8



**Рисунок 1.2. Соотношение общей смертности и больничной летальности при острых химических отравлениях в 2005–2008 гг.**

Следовательно, для снижения смертности от острых химических отравлений необходимо существенно оптимизировать профилактику, повысить доступность, качество и эффективность токсикологической помощи населению. При оказании экстренной медицинской помощи при острых химических отравлениях, начиная с этапа первичной медицинской помощи, а также при поступлении в стационар важную роль играет антидотная терапия. Несмотря на это, обеспечение медицинских учреждений средствами антидотной терапии в РФ нельзя признать удовлетворительным. При этом, как показывают результаты анализа специальной литературы, в том числе зарубежной, эта проблема имеет место не только в нашей стране.

### 1.3. Существующие угрозы возникновения чрезвычайных ситуаций химической природы

На протяжении всей истории человечества случаи массовых отравлений (от эпидемий отравления спорыньей в средние века до массовых поражений в результате применения ХО, террористических актов и современных промышленных катастроф) имели огромные политические, экономические, социальные и экологические последствия. В таблицах 1.7–1.12 приведены сводные сведения о наиболее масштабных токсикологических катастрофах, имевших место в истории человечества.

Массовые отравления токсичными газами являются следствием стихийных бедствий, промышленных аварий, боевых действий и террористических актов (таблицы 1.7–1.8). Массовые пищевые отравления происходили в результате случайного или умышленного загрязнения пищевых продуктов и напитков посторонними примесями как на уровне конечного потребителя, так и в процессе изготовления и поставки продуктов (таблица 1.9). Имевшие место массовые отравления лекарственными средствами, алкоголем и наркотиками обусловлены недостаточно тщательной проверкой их на безопасность, неожиданным лекарственным взаимодействием и токсичными свойствами препарата или растворителя (таблицы 1.10–1.11). Производственные отравления могут носить как хронический характер (таблица 1.12), так и вызывать острые массовые отравления.

Таблица 1.7. Массовые отравления газом [43]

Токсикант	Место	Дата	Последствия
SO <sub>2</sub> (Смог)	Лондон, Великобритания	1873	268 умерших от бронхита
NO <sub>2</sub> , CO, CN	Кливлендская клиника, штат Огайо, США	1929	125 погибших в результате пожара в радиологическом отделении
SO <sub>2</sub> (Смог)	Долина реки Маас, Бельгия	1930	64 погибших
CO, CN	Бостон, штат Массачусетс, США	1942	498 погибших в результате пожара в ночном клубе «Коконат гроув»
CO	Салерно, Италия	1944	Более 500 погибших в поезде, застрявшем в туннеле
SO <sub>2</sub> (Смог)	Донора, штат Пенсильвания, США	1948	20 погибших, тысячи пострадавших

Токсикант	Место	Дата	Последствия
SO <sub>2</sub> (Смог)	Лондон, Великобритания	1952	4000 погибших
Диоксин	Севезо, Италия	1976	Хлорные угри у пострадавших в результате аварии на химическом предприятии, приведшей к выбросу в атмосферу диоксина
Метилизоцианат	Бхопал, Индия	1984	Более 2000 погибших, 200 000 пострадавших
CO <sub>2</sub>	Озеро Ниос, Камерун	1986	Более 1700 погибших в результате выброса газа из озера
CO, CN	Бронкс, Нью-Йорк, США	1990	87 погибших в результате пожара в клубе «Хэппи Лэнд»
N <sub>2</sub> S	Уезд Кайсянь, Китай	2003	243 погибших и 10 000 пострадавших от отравления газом после взрыва газовой скважины
CO, CN	Уэст-Уорик, штат Род-Айленд, США	2003	98 погибших в результате пожара

Таблица 1.8. Массовые отравления в результате боевых действий и террористических актов [43]

Токсикант	Место	Дата	Последствия
Хлор, фосген, иприт	Ипр, Бельгия	1915–1918	100 000 погибших, 1,2 млн пострадавших от воздействия химических отравляющих веществ в Первую мировую войну
CN	Европа	1939–1945	Миллионы убитых газом «Циклон Б» (HCN)
Диоксин (препарат «Оранж»)	Вьетнам	1960-е гг.	Поражение препаратом «Оранж», содержащим диоксин
Иприт	Ирак и Иран	1982	Массовые отравления газом в результате боевых действий
Токсичный дым (?)	Персидский залив	1991	Синдром «Бури в пустыне» – предположительно обусловлен воздействием токсичных веществ
Зарин	Мацумото, Япония	1994	Первые террористические акты в Японии с использованием зарина
Зарин	Токио, Япония	1995	Газовая атака в метро; 5510 обратившихся за медицинской помощью
Пыль и другие макрочастицы	Нью-Йорк, США	2001	Множество случаев заболевания дыхательных путей среди спасателей, разбиравших завалы Всемирного торгового центра, рухнувшего в результате террористического акта

Таблица 1.9. Массовые пищевые отравления [43]

Токсикант	Место	Дата	Последствия
Спорынья	Аквитания, Франция	994 н.э.	40 000 погибших во время эпидемии
Спорынья	Сейлем, штат Массачусетс, США	1692	Нервно-психические расстройства, предположительно вызванные спорыньей
Свинец	Девоншир, Англия	1700-е гг.	Отравление сидром, при изготовлении которого использовали посуду и прессы, покрытые свинцом; проявлялось коликами
Мышьяковистая кислота	Франция	1828	40 000 случаев полинейропатии из-за употребления загрязненного вина и хлеба
Свинец	Канада	1846	Погибли 134 участника экспедиции Франклина; причиной гибели предположительно стало отравление свинцом, содержавшимся в консервных банках
Мышьяк	Стаффордшир, Англия	1900	Отравление пивом, при изготовлении которого был использован сахар с примесью мышьяка
Кадмий	Япония	1939–1954	Болезнь «итаи-итаи»
Гексахлорбензол	Турция	1956	4000 случаев поздней кожной порфирии
Метилртуть	Залив Минамото, Япония	1950-е гг.	Отравление органическими соединениями ртути, содержащимися в рыбе (болезнь «минамото»)
Триортокрезилфосфат	Мекнес, Марокко	1959	Отравление кулинарным жиром с примесью масла для турбореактивных двигателей
Кобальт	Квебек, Канада, и др.	1960-е гг.	Пивная кардиомиопатия
Метилендианилин	Эппинг, Великобритания	1965	Желтуха
Полихлордифенилы	Япония	1968	Болезнь Ю-Шо
Метилртуть	Ирак	1971	Более 400 умерших от отравления загрязненным зерном
Полибромдифенилы	Штат Мичиган, США	1973	Распространились на 97 % территории штата через пищевую цепь
Полихлорированные дифенилы	Тайвань	1979	Болезнь Ю-Ченг

Токсикант	Место	Дата	Последствия
Фальсифицированное рапсовое масло	Испания	1981	Склеродермоподобный синдром, 19000 пострадавших
Мышьяк	Буэнос-Айрес, Аргентина	1987	Умышленное загрязнение мяса; 61 человек прошел лечение комплексобразующими средствами
Мышьяк	Бангладеш и Западная Бенгалия, Индия	1990-е гг. — настоящее время	Загрязнение грунтовых вод мышьяком; крупнейшее массовое отравление в истории: сотни тысяч пострадавших, миллионы человек оказались под угрозой
Никотин	Штат Мичиган, США	2003	Умышленное загрязнение говяжьего фарша; 92 пострадавших

Таблица 1.10. Массовые отравления лекарственными средствами [43]

Токсикант	Место	Дата	Последствия
Таллий	США	1920–1930-е гг.	Использовался в лечении стригущего лишая; 31 человек умер
Диэтиленгликоль	США	1937	Сироп сульфаниламида; почечная недостаточность с летальным исходом
Торотраст	США	1930–1950-е гг.	Ангиосаркома печени
Фенобарбитал	США	1940–1941	Сульфатиазол, загрязненный фенобарбиталом; 82 человека умерли
Диэтилстильбэстрол	США, Европа	1940–1970-е гг.	Аденокарцинома влагалища у детей женщин, принимавших препарат во время беременности
Сталинол	Франция	1954	Сильное нейротоксическое воздействие триэтиллолова
Талидомид	Европа	1960-е гг.	5000 случаев фокемелии
Изопреналин 30 %	Великобритания	1961–1967	3000 умерших от приступа бронхиальной астмы
Пентахлорфенол	США	1967	Использовался в больничной прачечной; 9 новорожденных заболели, 2 умерли

Токсикант	Место	Дата	Последствия
Бензиловый спирт	США	1981	Гаспинг-синдром новорожденных
Парацетамол, в который был подмешан цианид	Чикаго	1982	7 погибших
Триптофан	США	1989	Синдром эозинофилии-миалгии
Диэтиленгликоль	Гаити	1996	Загрязненный сироп парацетамола; почечная недостаточность, умерли более 88 детей

Таблица 1.11. Массовые отравления алкоголем и наркотиками [43]

Токсикант	Место	Дата	Последствия
Триортокрезилфосфат	США	1930–1931	Многочисленные случаи паралича в результате употребления ямайского экстракта имбиря
Метанол	Атланта, штат Джорджия, США	1951	Эпидемия отравлений контрабандным виски
Метанол	Джэксон, штат Мичиган, США	1979	Вспышка отравлений в тюрьме
1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин	Сан-Хосе, штат Калифорния, США	1982	Ряд случаев лекарственного паркинсонизма в результате употребления нелегально произведенного петидина
Триметилфентанил	Питтсбург, штат Пенсильвания, США	1988	Эпидемия отравлений синтетическим наркотиком «белый китаец»
Метанол	Барода, Индия	1989	Отравление самодельным спиртным напитком; 100 погибших
Фентанил	Нью-Йорк, США	1990	Эпидемия отравлений наркотиком «Танго и Кэш»
Метанол	Нью-Дели, Индия	1991	Отравление антидиарейным средством с примесью метанола; более 200 погибших
Метанол	Катака, Индия	1992	Отравление алкогольным напитком с примесью метанола; 162 погибших
Скополамин	Восточное побережье США	1995–1996	325 случаев отравления у потребителей героина
Метанол	Камбоджа	1998	Более 60 погибших

Таблица 1.12. Производственные отравления [43]

Токсикант	Место	Дата	Последствия
Полициклические ароматические углеводороды	Англия	1700-е гг.	Высокая заболеваемость раком мошонки среди трубочистов; первое описание онкологического заболевания, связанного с производственной вредностью
Ртуть	Штат Нью-Джерси, США	Середина–конец 1800-х гг.	Вспышка «болезни сумасшедшего шляпника»
Белый фосфор	Европа	Середина–конец 1800-х	Фосфорный некроз челюстей у работников, занятых в производстве спичек
Бета-нафтиламин	Во всем мире	Начало 1900-х гг.	Повышенная заболеваемость раком мочевого пузыря среди работников, занятых в производстве красителей
Бензол	Ньюарк, штат Нью-Джерси, США	1916–1928	Апластическая анемия у работников, занятых в производстве искусственной кожи
Асбест	Во всем мире	XX век	Миллионы людей подвергаются риску асбестоза
Винилхлорид	Луисвилл, штат Кентукки, США	1960–1970-е гг.	Повышенная заболеваемость ангиосаркомой печени среди работников, занятых в производстве поливинилхлорида
Кепон (хлордекон)	Джеймс-Ривер, штат Виргиния, США	1973–1975	Повышенная заболеваемость неврологическими расстройствами среди работников, занятых в производстве инсектицидов
1,2-дибромхлорпропан	Штат Калифорния, США	1974	Бесплодие среди работников, занятых в производстве пестицидов

Соединениями, специально предназначенными для массового поражения людей, являются ОВ, обладающие более выраженной (по сравнению с АОХВ) токсичностью, способностью вызывать поражения при различных путях поступления в организм, а также формировать зоны длительного заражения местности [2, 42].

Согласно токсикологической (клинической) классификации в зависимости от особенностей токсического действия на организм выделяют ОВ:

- нервно-паралитического действия (зарин, зоман, V-газы);
- кожно-нарывного действия (иприт, азотистый иприт, люизит);
- общеядовитого действия (синильная кислота, цианиды);
- психотомиметики (LSD-25, BZ и др.);
- удушающего действия (хлор, фосген, дифосген);
- раздражающего действия (стерниты — дифенилхлорарсин, дифенилцианарсин, адамсит, CS (о-хлорбензилиденмалонодинитрил), CR (дибензоксазепин); лакриматоры — хлорацетофенон, хлорпикрин, бромбензилцианид).

Последняя группа веществ — средства борьбы с беспорядками (полицейские газы), входившие до принятия Конвенции о запрещении и уничтожении ХО [22] в группу ОВ раздражающего действия, могут при определенных условиях вызвать массовые поражения людей [42]. Следует подчеркнуть, что смертельные токсодозы полицейских газов на несколько порядков превышают дозы, вызывающие раздражающий эффект, так что возможность смертельных исходов при их применении на открытом воздухе крайне незначительна. В закрытых помещениях они могут провоцировать летальный эффект [6, 42, 44].

Несмотря на действие международной конвенции по запрещению и уничтожению запасов ХО [22], ОВ сохраняют свое лидирующее положение в качестве потенциальных токсикантов, способных инициировать ЧС химической природы в определенных ситуациях (аварии на объектах хранения и уничтожения химического оружия, химический терроризм и пр.).

Возможные причины возникновения аварийных ситуаций на объектах по хранению и уничтожению химического оружия (ОХУХО), их классификация и вероятностные характеристики их возникновения представлены в таблице 1.13.

Таблица 1.13. Возможные аварийные ситуации на объектах по хранению и уничтожению химического оружия

Возможная причина аварии	Масса пролитого отравляющего вещества, тонн	Вероятность события
Разрушение хранилища вследствие падения самолета	440,0–880,0	$6,8 \cdot 10^{-9}$
Пробой емкостей пульей	2,0–2,5	$1 \cdot 10^{-6}$
Разрушение емкости вследствие точечной коррозии	80,0	$6,7 \cdot 10^{-4}$
Разрушение хранилища вследствие подрыва заряда ОВ вне хранилища	80,0	$1 \cdot 10^{-8}$
Пожар кровли с обрушением конструкции	80–240	$1 \cdot 10^{-10}$

Серьезную опасность представляют яды, относящиеся к прекурсорам (предшественникам) ОВ. Перечень прекурсоров ОВ представлен в так называемом «Австралийском списке» [47]. Из 63 веществ, содержащихся в списке, подавляющее большинство (47 веществ) может использоваться для синтеза ФОВ, значительно меньшее количество (9 соединений) является предшественниками везикантов (сернистого, азотистых ипритов, люизита) и 5 соединений — предшественниками психотомиметика ВZ.

Что касается характера токсического действия прекурсоров ОВ на человека, то для большинства из них характерно выраженное местное действие, которое в ряде случаев сочетается с выраженным резорбтивным эффектом. Важно, что характер токсического действия прекурсоров может существенно отличаться от токсических эффектов, вызываемых синтезируемыми на их основе ОВ.

Практически все вещества «Списка» довольно широко используются в органическом синтезе продукции гражданского назначения (в промышленности, производстве лекарств и т.д.). Интерес к ним определяется тем, что данные соединения являются исходными ингредиентами для получения ОВ не только в промышленных масштабах, но и в условиях химических лабораторий и даже кустарных производств. Это существенно повышает вероятность использования известных ОВ в ограниченных масштабах в диверсионно-террористических целях. Подтверждением тому служит

изготовление зарина сектой Аум Синреке и диверсии в токийском метро и г. Мацумото в 1994–1995 гг.

Что касается химического терроризма, то это явление, возникшее в мире относительно недавно, с точки зрения событийной вероятности неопределенно и в значительной степени связано с изменчивостью социально-политической обстановки.

В ходе террористических актов наиболее вероятно использование химически опасных веществ с выраженным ингаляционным и кожно-резорбтивным токсическим эффектом, не обладающих скрытым периодом действия, способных создавать высокие концентрации в воздухе при нормальных условиях [1, 23, 40].

Ситуации с прогнозированием химических диверсий и террористических актов имеют свою специфику: штатные диверсионные яды — категория менее определенная, нежели АОХВ, поскольку любое из АОХВ (или тем более АХОВИД) могут использоваться с диверсионной и террористической целью.

Отравления веществами из группы лекарственных препаратов и наркотиков, несмотря на довольно значительную долю в структуре острых отравлений, как правило, не ассоциируются с фактами химического терроризма, несмотря на то, что случаи использования снотворных, нейролептических препаратов с криминальной целью (особенно в крупных городах России) встречаются регулярно. Случаи массовых отравлений лекарственными препаратами и наркотическими веществами, приведенные выше (таблицы 1.10–1.11), свидетельствуют об их достаточно высокой потенциальной опасности.

Опыт расследования массовых отравлений свидетельствует о том, что даже токсиканты, сами по себе не представляющие опасности с точки зрения возможности инициации массовых отравлений (например, этиловый спирт), могут в определенных ситуациях вызывать прецеденты. Так, в 2006 году почти на половине территории РФ (42 %) фиксировались случаи массового отравления суррогатом алкоголя — антисептической жидкостью «Экстрасепт-1». Ориентировочно пострадало около 12,5 тысяч человек, 9,4 % из них умерли (общее число пострадавших и умерших точно не установлено). Расследование показало, что отравления наступали в результате употребления дешевой «водки», купленной с рук, представляющей собой идентичные по составу дезинфицирующие средства «Экстрасепт-1» и «Хелиос» на основе

этилового спирта ( $93 \pm 0,5 \%$ ), диэтилфталата ( $0,08-0,15 \%$ ), антисептика «Биопаг Д» — полигексаметиленгуанидин гидрохлорида ( $0,1-0,14 \pm 0,01 \%$ ) и воды питьевой [21, 50]. Казуистический случай массового отравления бромидом, по ошибке добавленным в пищу вместо поваренной соли и получивший название «Болезнь спящей красавицы» (371 пораженный в провинции Луанда, Ангола 2007 г.), описан Т. Зилкером (T. Zilker) и соавт. [52].

Обстоятельства этих массовых отравлений с точки зрения трагической случайности или целенаправленного действия (химический терроризм) не установлены, однако по масштабу последствий их можно расценить как попытку химического терроризма.

По мнению авторов обзора «Распознавание болезней, связанных с воздействием химических агентов» [51] после 11 сентября 2001 года увеличилась вероятность террористических атак с использованием химических веществ.

В последние десятилетия в качестве ЧС химической природы регистрируются бытовые (групповые и массовые) отравления, которые по количеству пострадавших и смертельных исходов вполне сопоставимы с показателями химических аварий и катастроф, а в ряде случаев и заметно превосходят их.

Обобщенные в таблице 1.14 данные о групповых и массовых отравлениях бытового характера, имевших место в РФ за последние 15 лет, свидетельствуют, что наиболее частыми причинами массовых отравлений являлись отравления угарным газом, суррогатами алкоголя, инсектицидами (главным образом фосфорорганическими), лекарственными препаратами, растительными ядами. С 1989 г. по 2003 г. зарегистрировано 56 массовых бытовых отравлений, из них 37 случаев со смертельными исходами, в том числе 4 массовых отравления ядовитыми грибами с числом пораженных/погибших: 98/2–150/28–574/104–607/71.

В современных условиях наряду с постоянным риском возникновения массовых отравлений на бытовом уровне возрастает потенциальная вероятность их развития в результате техногенных аварий и катастроф на ХОО. В настоящее время в РФ насчитывается более 3 тысяч ХОО, использующих в сфере производства АОХВ, представляющие опасность в аварийных ситуациях как для работающего персонала, так и для проживающего вблизи населения [6]. На территории РФ ежегодно происходит до 100 аварий с вовлечением химических соединений на производстве, на транспорте и при пожарах [18].

В связи с тем, что обоснование выбора приоритетных токсикантов, способных приводить к групповым и массовым отравлениям, состоит в выделении ограниченного числа ТХВ, наиболее часто поступающих в окружающую среду при возникновении аварийных ситуаций, представлялось целесообразным кратко остановиться на характеристике ЧС, сопровождающихся воздействием ТХВ на персонал и население.

**Таблица 1.14. Случаи наиболее крупных групповых и массовых бытовых отравлений за 1989–2003 гг., по данным МЧС России [6]**

Время происшествия	Место	Причина	Вид токсичного вещества	Количество пострадавших (абс. цифры)	
				Всего	В том числе со смертельным исходом
17.05.1989	п. Чархин, Самаркандская обл.	Несоблюдение правил дезинфекционных работ в школе	Фосфорорганический инсектицид	143	0
14.09.1991–08.10.1991	Краснодарский край, Ростовская обл.	Употребление в пищу грибов	Ядовитые грибы	574	104
10.10.1991	г. Киров, Калужская обл.	Прием внутрь фруктовой эссенции с тосолом	Тосол	13	6
11.10.1991	г. Чимкент, Казахстан	Прием внутрь плодов боярышника	Яд точно не установлен	26	2
07.02.1992	п. Климовское, Вологодская обл.	Употребление в пищу растительного масла с высоким содержанием вит.Д для откорма бройлеров	Витамин Д	72	1
20.07.1992–10.08.1992	Воронежская обл.	Употребление в пищу грибов	Ядовитые грибы	607	71
22.08.1992	Малое п/о «Колосок», Ярославская обл.	Прием внутрь суррогатов алкоголя с целью опьянения	Суррогаты алкоголя	8	2
01.10.1992–11.10.1992	Воронежская обл., Орловская обл.	Употребление в пищу грибов	Ядовитые грибы	98	2

Время происшествия	Место	Причина	Вид токсичного вещества	Количество пострадавших (абс. цифры)	
				Всего	В том числе со смертельным исходом
26.11.1992	г. Ангарск, Иркутская обл.	Хранение в жилом доме тетраэтилсвинца	Тетраэтилсвинец	6	3
21.11.1993	п. Октябрьский, Ульяновская обл.	Неисправность системы отопления в частном доме	Угарный газ	6	6
07.01.1994	г. Белорецк, Башкортостан	Ошибочное употребление в пищу селитры вместо соли	Селитра	7	4
19.03.1994	Петропавловск-Камчатский	Ошибочное употребление в пищу нитрита натрия вместо соли на пароходе «Илья Волынин»	Нитрит натрия	35	3
02.04.1994–04.04.1994	ж/д ст. Сызрань, Куйбышевская обл.	Хищение и продажа спирта метилового в качестве алкогольного напитка	Спирт метиловый	81	20
17.05.1994	г. Могоча, Читинская обл.	Прием внутрь технического спирта с целью опьянения	Технический спирт	7	6
30.05.1994	г. Павловский Посад, Московская обл.	Прием внутрь неизвестной жидкости с целью опьянения	Неизвестная жидкость	10	6
11.06.1994	г. Хабаровск	Прием внутрь антифриза с целью опьянения	Этиленгликоль	11	0
02.06.1994	Краснодарский край	Прием внутрь тормозной жидкости с целью опьянения в артели «Таймыр»	Этиленгликоль	5	4
22.06.1994	п. Верхняя Синячиха, Свердловская обл.	Прием внутрь спирта «Экстра» с целью опьянения	Спирт «Экстра»	10	3
30.08.1994	с. Чарда, Респ. Саха (Якутия)	Прием внутрь спирта метилового с целью опьянения	Спирт метиловый	16	7
01.10.1994–17.11.1994	Ставропольский край, Краснодарский край	Употребление в пищу грибов	Ядовитые грибы	101	10
27.12.1994	г. Кыштым, Челябинская обл.	Употребление в пищу ортоборной кислоты на электромеханическом заводе	Ортоборная кислота	34	1

Время происшествия	Место	Причина	Вид токсичного вещества	Количество пострадавших (абс. цифры)	
				Всего	В том числе со смертельным исходом
06.01.1995	п. Амалино, Тюменская обл.	Употребление в пищу ветеринарного растительного масла	Витамин Д	38	0
18.06.1995	п. Новая Чара, Читинская обл.	Употребление в пищу аконита	Аконит	9	2
29.06.1995	г. Волжский, Вологодская обл.	Очистка ямы из-под квашеной капусты	Сероводород	16	0
05.07.1995	п. Беговой, Краснодарский край	Медикаментозное отравление в детском саду	Антиструмин	48	0
13.07.1995– 26.07.1995	Липецкая обл., Брянская обл., Нижегородская обл.	Употребление в пищу грибов	Ядовитые грибы	150	28
29.08.1995	г. Барнаул	Употребление в пищу нитрита натрия вместо поваренной соли	Нитрит натрия	21	0
12.09.1995	г. Волжск, Респ. Марий Эл	Прием внутрь спирта метилового с целью опьянения	Спирт метиловый	9	8
27.10.1995	г. Улан-Уде, Респ. Бурятия	Употребление в пищу нитрита натрия вместо поваренной соли	Нитрит натрия	15	0
04.03.1997	с. Русское, Кировская обл.	Употребление в пищу селитры вместо поваренной соли	Селитра	13	1
23.03.1997	Улан-Уде, Респ. Бурятия	Неисправность системы вентиляции при топке печи в общежитии	Угарный газ	57	0
08.04.1997	Юргинский р-н, Тюменская обл.	Отравление	Аммиачная селитра	7	0
21.04.1997	г. Красноармейск, Саратовская обл.	Разбрызгивание в школе № 15 неизвестного вещества из баллончика	Раздражающий агент	65	0
20.10.1997	п. Архара, Амурская обл.	Употребление внутрь «технического» спирта	Отравление суррогатом алкоголя	5	5

Время происшествия	Место	Причина	Вид токсичного вещества	Количество пострадавших (абс. цифры)	
				Всего	В том числе со смертельным исходом
19.11.1997	г. Краснодар	Детская шалость в школе № 24	Раздражающий агент	50	0
20.11.1997	г. Энгельс, Саратовская обл.	Не установлена	Раздражающий агент	33	0
05.12.1997	г. Краснодар	Не установлена	Раздражающий агент	34	0
16.03.1998	г. Кохма, Ивановская обл.	Нарушение правил эксплуатации автомобиля в закрытом помещении	Выхлопные газы	4	4
02.05.1998	с. Пага, Яшкинский р-н, Кемеровская обл.	Не установлена	Отравление газом общедовитого действия	5	5
24.09.1998	г. Калуга	Утечка бытового газа в жилом доме	Бытовой газ	4	4
14.08.2000	г. Мценск, Орловская обл.	Утечка бытового газа в жилом доме	Бытовой газ	5	3
29.12.2000	г. Батайск, Ростовская обл.	Нарушение правил пожарной безопасности	Угарный газ	7	7
24.04.2001	п. Загорский, Ставропольский край	Распыление средства самообороны «Шок-перцовый»	Капсаицин	16	0
12.12.2001	с. Покровское, Ростовская обл.	Нарушение правил топки печей в школе	Угарный газ	8	0
08.04.2002	Архангельская обл.	Употребление внутрь детьми неизвестного порошка	Не установлен	4	1
17.04.2002	д. Сугайкасы, Чувашская Респ.	Нарушение правил топки печей	Угарный газ	8	0
14.11.2002	Кореновский р-н, Краснодарский край	Употребление внутрь детьми неизвестного медикамента	Не установлен	9	0
17.12.2002	д. Колково, Кировская обл.	Употребление внутрь неизвестной жидкости с целью опьянения	Суррогат алкоголя	8	8
24.10.2002	п. Филимонки, Московская обл.	Возгорание матраса в интернате №13	Угарный газ	12	6
29.11.2002	г. Абакан, Респ. Хакасия	Пожар в жилом доме	Дым	18	0

Время происшествия	Место	Причина	Вид токсичного вещества	Количество пострадавших (абс. цифры)	
				Всего	В том числе со смертельным исходом
26.12.2002	г. Северодвинск, Архангельская обл.	Пожар в жилом доме	Продукты горения	12	3
17.01.2003	г. Луга, Ленинградская обл.	Пожар в жилом доме	Продукты горения	7	7
18.01.2003	п. Юбилейный, Респ. Марий Эл	Пожар в жилом доме	Продукты горения	5	5
01.02.2003	с. Новокаменка, Алтайский край	Пожар в жилом доме	Продукты горения	7	7
07.04.2003	Респ. Саха (Якутия)	Пожар в средней школе	Продукты горения, ожоги, травмы	51	22
10.04.2003	г. Махачкала	Пожар в школе-интернате	Продукты горения, ожоги	166	30

В нашей стране принята классификация ХОО, основанная на оценке количества ОХВ на объекте, а также количества людей, которое может подвергнуться его воздействию при аварийной ситуации. Эти данные являются исходными для оценки масштаба возможных химических катастроф, а также планирования медико-санитарного обеспечения при ликвидации ЧС.

Токсичность и опасность химических соединений определяется их токсикометрическими параметрами при различных путях поступления в организм. В зависимости от величин этих показателей ТХВ дифференцируются по различным классам токсичности и опасности, при этом существуют различные подходы отнесения их к тому или иному классу [4, 6, 26, 37, 39].

С учетом специфики рассматриваемой проблемы к чрезвычайно токсичным и высокотоксичным, в соответствии с классификацией (таблица 1.15), относятся органические и неорганические производные мышьяка, ртути, кадмия, свинца, таллия и др., карбонилы металлов (тетракарбонил никеля, пентакарбонил железа и др.), вещества, содержащие циан-группу (синильная кислота, ее соли, бензальдегидциангидрин, нитрилы, органические изоцианаты и др.), соединения фосфо-

ра (фосфорорганические вещества, хлорид фосфора, оксихлорид фосфора, фосфин и др.), фторорганические соединения (фторорганические кислоты и их эфиры, фторированные спирты и др.), хлоргидрины (этиленхлоргидрин, эпихлоргидрин), галогены (хлор, фтор, бром), другие соединения (этиленоксид, аллиловый спирт, фосген и др.). Сильной токсичностью обладают: минеральные и органические кислоты (серная, азотная, фосфорная и др.), щелочи (аммиак, натронная известь и др.), соединения серы (диметилсульфат, растворимые сульфиды, сероуглерод, растворимые тиоцианаты, хлорид, фторид серы и др.), хлор- и бромзамещение углеводородов (хлористый, бромистый метил и др.), некоторые спирты и альдегиды кислот; органические и неорганические нитросоединения (гидроксиламин, гидразин, анилин, нитробензол, динитрофенол и др.), фенолы, крезолы и их производные, гетероциклические соединения [37].

Однако далеко не все соединения первых трех групп с высокими степенями токсичности могут стать причиной массовых поражений населения при химических авариях, в то время как отдельные представители умеренно токсичных агентов в состоянии вызывать подобные поражения. Лишь относительно ограниченное количество крупнотоннажно производящихся химических соединений, отличающихся достаточно высокой токсичностью при действии через органы дыхания и кожу, а также способностью быстро переходить при авариях в поражающее состояние (пар, аэрозоль, капельно-жидкое), относятся к категории АОХВ [6].

Анализ ЧС химической природы, проведенный за последние годы, убедительно свидетельствует, что в их структуре преобладают (86 %) ситуации техногенного характера объектного и местного уровней. По-видимому, подобная тенденция будет сохраняться и на ближайшую перспективу. Наиболее часто химические аварии случаются на транспорте — 51 %; в химической и нефтехимической промышленности — 17,5 %; на объектах бытового обслуживания — 15 % [6, 18].

Анализ 274 химических аварий, произошедших на территории СССР, позволил получить статистические материалы, на основании которых в определенной степени возможно прогнозировать вероятность возникновения ЧС химической природы [18, 28]. Перечень химических соединений, вовлеченных в химические аварии, составляет более 70 наименований. Наиболее часто к авариям приводили аммиак, хлор; в 3 % аварий точно установить причину не удастся (таблицы 1.16–1.17).

**Таблица 1.15. Классификация химических веществ по степени токсичности при ингаляционном и пероральном введении [37]**

<b>Класс токсичности</b>	<b>LC<sub>50</sub> или частичная смертельная концентрация, (мг/л)</b>	<b>LD<sub>50</sub> или частично смертельная доза, (мг/кг)</b>
Чрезвычайно токсичные	< 1	< 1
Высокотоксичные	1–5	1–50
Сильно токсичные	6–20	51–500
Умеренно токсичные	21–80	501–5000
Малотоксичные	81–160	5001–15000
Практически нетоксичные	> 160	> 15000

**Таблица 1.16. Основные химические вещества, вовлекаемые в аварии [18]**

<b>Вещество</b>	<b>Частота, %</b>
Аммиак	20
Кислоты (серная, азотная, соляная)	17
Хлор	10
Хлорорганические соединения	5,4
Аминосоединения	3,2
Алифатические углеводороды	3,2
Циклические углеводороды	3,2
Нефтепродукты	3,2
Ртуть	3,2
1,1-диметилгидразин	2,2

Вещество	Частота,%
Фосген	1,4
Фтористый водород	1,4
Биологические факторы	1,4
Причина не расшифрована	2,9

Таблица 1.17. Вероятность поражения населения АОХВ при химических авариях

Наименование АОХВ	Вероятность поражения в%
Хлор	20
Аммиак	25
Кислота серная	5
Кислота фтористоводородная	2
Кислота соляная	5
Кислота азотная	5
Углерод четыреххлористый (тетрахлорметан)	2
Дихлорэтан	1,5
Фосген	1,5
Фосфорорганические соединения (дихлофос, карбофос, метафос, тиофос, хлорофос)	3
Оксид углерода (окись углерода)	3
Сероводород	1
Сероуглерод	2
Кислота синильная (циановодород)	2
Диоксид серы (сернистый ангидрид, сернистый газ)	1
Метилхлорид (метил хлористый)	1
Формальдегид	3
Этиленоксид (окись этилена)	1
Хлорпикрин	1
Триметиламин	1

Наименование АОХВ	Вероятность поражения в%
Ацетонитрил	1
Диметиламин	1
Метилбромид (метил бромистый, бромметан)	1
Хлорциан	1
Трихлорид фосфора (фосфор треххлористый)	1
Метилакрилат	1
Оксихлорид фосфора (фосфора хлорокись)	1
Этилендиамин	1
Ацетонциангидрин	1
Метиловый спирт (метанол)	4
Гидразин и его производные	3

Не сопровождается поражением людей 51 % химических аварий, в остальных случаях число пострадавших колеблется от одной тысячи до сотен тысяч человек. С 50 %-й вероятностью число пострадавших прогнозируется на уровне 230–280 человек. Эту цифру можно использовать в качестве критерия при разработке сценариев аварийных ситуаций для планирования мероприятий, направленных на ликвидацию медико-санитарных последствий ЧС химической природы. В отдельных случаях, когда численность пораженных трудно прогнозировать, используют число лиц в наибольшую смену или число пострадавших на 1 тонну вовлеченного в аварию вещества: хлор — 1,72; азотная кислота — 0,57; аммиак — 0,26; серная кислота — 0,02 пострадавших [18].

Анализ произошедших в РФ химических аварий свидетельствует, что к числу приоритетных ХОВ, приводящих к массовым отравлениям, по-прежнему относятся аммиак и хлор. Число пораженных в этих авариях наибольшее (поражение людей происходит в производственных помещениях или на площадках ХОО), при этом население, как правило, не страдает.

По данным МЧС России (таблица 1.18) из 52 крупных техногенных аварий, имевших место в РФ за период 1985–2003 гг., в тринадцати случаях поражающим фактором являлся хлор, в десяти — аммиак; кроме того, в качестве причины от-

равления выступали азотная и серная кислоты, фенол, сероводород, соль кадмия. Число пораженных колебалось в широких пределах от 3 до 415 человек (зарегистрировано 7 аварий с числом пораженных от 89 до 209 человек, 17 аварий сопровождались смертельными случаями с числом погибших до 7 человек). В 7 случаях с наибольшим числом погибших причиной смертельных исходов являлся аммиак, в 3 — хлор.

В рамках рассматриваемой проблемы следует отметить мнение специалистов ВЦМК «Защита», в соответствии с которым существующие методы прогнозирования медицинских последствий химических аварий на ХОО имеют существенные недостатки и не позволяют с достаточной степенью достоверности оценивать медицинские последствия аварий с ранжированием значимости потенциальной опасности тех или иных ТХВ. Прогностические расчеты последствий проливов (выбросов) аммиака (хлора) для населения, проживающего близ ХОО, зачастую приводят к искажению реальных последствий [34].

Таблица 1.18. Основные (по данным МЧС России) химические аварии с поражением населения за 1985–2003 гг. [6]

Время аварии	Место	Причина	Вид токсичного вещества	Количество пострадавших (абс. число)	
				Всего	В том числе со смертельным исходом
04.01.1985	ПО «Хлорвинил», г. Калуш, Украина	Остановка компрессора насоса	Хлор	20	1
27.11.1985	ПО «Азот», г. Новгород	Разгерметизация вентиля	Аммиак	19	3
14.01.1986	ж/д станция Сагбан, Ташкентское отд. Узбекских ж/д	Разгерметизация контейнера	Хлор	59	0
15.07.1986	ж/д станция Саянская, Краснодарский край	Выброс из ж/д цистерны	Аммиак	18	1
07.07.1987	ж/д станция Анау, Ашхабадское отд. Туркменских ж/д	Неисправность предохранительного клапана цистерны	Хлор	165	0

Время аварии	Место	Причина	Вид токсичного вещества	Количество пострадавших (абс. число)	
				Всего	В том числе со смертельным исходом
01.02.1988	ж/д станция Ярославль	Сход с рельсов товарного поезда	Диметилгидразин	35	0
07.05.1988	Хим.-фарм. завод, г. Олайне, Литва	Утечка из емкостей	Азотная кислота	37	0
23.06.1988	Швейное объединение «Корунд», Армения	Отравление в цехе	Неизвестное вещество	50	0
12.07.1988	Комбинат «Красная роза», г. Москва	Возгорание и разложение гипосульфита натрия	Сернистый ангидрид	172	0
15.01.1989	п. Мужичья Павловка, Оренбургская обл.	Недоработки в системе газоочистки	Серный газ	64	0
20.03.1989	ПО «Азот», г. Ионава, Литва	Разрушение изотермической емкости, возгорание нитрофоски	Аммиак, хлор, окислы азота и др.	64	7
07.05.1989	Горно-обогатительный комбинат, г. Атаверди, Армения	Нарушение технологического процесса	Сернистый ангидрид, мышьяк	78	0
14.06.1989	Водопроводная станция, г. Хабаровск	Взрыв контейнера	Хлор	70	0
06.12.1989	ПО «Азот», Днепродзержинск	Аварийный выброс	Фосген	20	0
24.01.1990	Мясокомбинат, г. Борисов, Минская обл.	Выброс из системы охлаждения	Аммиак	30	1
09.02.1990	п. Сетовка, Астраханская обл.	Выброс на газоперерабатывающем заводе	Смесь газов	89	0
14.03.1990	База хранения мороженого, г. Нальчик	Взрыв холодильной камеры	Аммиак	6	6
14.03.1990	ПО «Фармация», г. Кемерово	Тепловая реакция в результате попадания снега в склад с дезпорошком	Хлор	13	0
23.08.1990	Завод синтетического спирта, г. Уфа	Возгорание реакторной установки окисления бензопропилена	Фенол, ацетон	163	0
08.01.1991	ж/д станция Минск-товарная	Повреждение цистерны при маневрировании поезда	Серная кислота	12	0
23.05.1991	ВНИИ химической технологии, г. Москва	Нарушение вентиляционной системы	Фенольные соединения	415	0
15.06.1991	Авиационный завод, г. Темиртау	Вылив через горловину емкости	Азотная кислота	47	0

Время аварии	Место	Причина	Вид токсичного вещества	Количество пострадавших (абс. число)	
				Всего	В том числе со смертельным исходом
21.05.1991	Завод «Континент», г. Зеленогорск	Нарушение вентиляции	Неизвестные вещества	20	0
05.08.1992	Хладокомбинат, г. Новороссийск	Выброс в результате разрушения трубопровода	Аммиак	16	0
01.10.1992	Заготконтора РАЙПО, г. Омск	Разрыв трубы напорного коллектора	Аммиак	13	1
10.06.1993	Березниковский содовый завод, Пензенская обл.	Пожар и взрыв с выбросом кислоты	Серная кислота	9	5
03.08.1993	Аптечный склад, г. Майкоп	Пожар, отравление при тушении пожара	Хлор	26	0
11.11.1993	Наркологический диспансер, г. Норильск	Розлив при неосторожном обращении	Азотная кислота	90	0
11.02.1994	Титано-магниевый комбинат «Авиона», Пермская обл.	Разгерметизация трубопровода	Хлор	40	0
20.07.1994	ПО «Азот», Пермская обл.	Разгерметизация трубопровода	Аммиак	22	5
12.04.1995	Птицеубойный цех СПХ ППХ «Забродненское», Воронежская обл.	Разгерметизация магистрали	Аммиак	13	0
26.04.1995	Школа № 22, Амурская обл.	Не ясна	Неизвестный газ	45	0
24.05.1995	АО «Фосфор», г. Тольятти	Выброс в цехе	Фосфор	10	1
14.02.1996	Кожевенно-обувной комбинат, г. Стерлитамак, Респ. Башкортостан	Нарушение техники безопасности на очистном сооружении	Сероводород	5	2

Время аварии	Место	Причина	Вид токсичного вещества	Количество пострадавших (абс. число)	
				Всего	В том числе со смертельным исходом
19.02.1997	Химико-фармацевтический завод, г. Хабаровск	При пожаре возгорание гексахлорамина с выделением хлора	Хлор	209	1
13.04.1997	Ядерный центр, г. Саров, Нижегородская обл.	Нештатная ситуация, выброс нерадиоактивного вещества	Диметил кадмия	36	0
21.09.1998	Железнодорожный р-н, г. Орел	Утечка сжиженного аммиака из трубопровода	Аммиак	10	0
18.01.1999	мкр. Митино, г. Москва	Испарение неизвестного агента на свалке	Неизвестный яд	36	0
08.02.1999	Водоочистные сооружения, Респ. Коми	Нарушение технологического процесса	Хлор	8	0
25.06.1999	п. Белая Береза, Брянская обл.	Нарушение техники безопасности при работе в колодце биологической очистки	Клоачный газ	3	3
01.07.1999	Шахта «Нагорная», г. Новокузнецк, Кемеровская обл.	Попытка снять вентиль с баллона	Хлор	4	2
05.08.1999	г. Уфа, Респ. Башкортостан	Нарушение техники безопасности, выброс конденсата	Хлор	10	0
10.12.1999	ОАО «ВСМПр», г. В. Салда, Свердловская обл.	Отключение электроснабжения и вентиляции	Азотная кислота	78	0
16.06.2000	р. Дунай, Шкотовский р-н, Приморский край	Разгерметизация бака с разливом около 3 тонн азотного тетроксид	Азотный тетроксид	16	0
30.07.2000	ВПО «Каустик», г. Волгоград	Взрыв на установке по производству хлороформа	Хлороформ и др. ядовитые вещества	9	2
24.11.2000	АО «Уфанефтехим», г. Уфа, Респ. Башкортостан	Утечка ядовитого вещества в результате аварии	Сероводород	15	3
19.04.2001	Колбасный цех ОАО «Поиск», г. Топки, Кемеровская обл.	Взрыв баллона	Аммиак	18	0

Время аварии	Место	Причина	Вид токсичного вещества	Количество пострадавших (абс. число)	
				Всего	В том числе со смертельным исходом
02.05.2001	Шахта рудника им. Матросова, Тенькинский р-н, Магаданская обл.	Нарушение правил техники безопасности	Взрывные газы	4	4
23.05.2001	г. Усолье-Сибирское, Иркутская обл.	Авария с прорывом трубопровода	Хлор	7	0
09.04.2002	Медный завод, г. Норильск, Красноярский край	Аварийный выброс газа	Сероводород	7	0
18.07.2002	г. Новомосковск, Тульская обл.	Аварийный выброс газа в результате падения напряжения в сети	Хлор	14	0
17.04.2003	Нефтеперегонный завод ООО «Лукойл», Волгоград	Обрыв фланца уровнемера	Пропан-бутановая смесь, сероводород	95	0

#### **1.4. Обоснование перечня приоритетных токсичных химических веществ, способных приводить к групповым и массовым отравлениям, при лечении которых необходимо использовать антидоты**

При обосновании перечня приоритетных ТХВ, представляющих наибольшую опасность при ЧС химической природы, руководствуются, прежде всего, совокупностью физико-химических и токсических свойств химически опасных объектов, а также рядом критериев, характеризующих высокую вероятность поражения. В качестве подобных критериев рекомендуется использовать показатели КВИО ( $\text{КВИО} \geq 30$ ); крупнотоннажность производства, транспортировки, хранения и использования; отнесение веществ к соединениям, которые по статистическим данным послужили за последние годы причинами ЧС, сопровождавшихся групповыми или массовыми поражениями [6].

С учетом этих критериев в СССР, а затем и в Российской Федерации были разработаны перечни токсичных химикатов, представляющих опасность при авариях и катастрофах. Один из первых документов подобного рода был составлен 10-м Управлением Гражданской Обороны СССР (1988) и включал 107 наименований. Министерство путей и сообщений СССР разработало перечень химических грузов повышенной опасности, в который вошло 71 вещество. Позже специалистами Министерства обороны был разработан перечень основных СДЯВ, включавший 34 химических соединения (таблица 1.19).

С учетом накопленного в МЧС реального опыта по ликвидации последствий химических аварий последних десятилетий было введено понятие «аварийно химически опасное вещество ингаляционного действия» (АХОВИД), список этих веществ включил 21 наименование (таблица 1.20).

Первоочередной список АОХВ, представленный в таблице 1.2, включает 31 соединение и составлен на основании анализа наиболее распространенных отечественных и зарубежных перечней веществ, опасных при авариях, а также статистических данных о химических веществах, послуживших за последние годы причинами ЧС [6, 8, 38].

Для систематизации поражающих факторов АОХВ и обоснования перечня приоритетных токсичных химических веществ, способных приводить к групповым и массовым отравлениям, при лечении которых необходимо использовать антидоты, нами за основу взят расширенный перечень СДЯВ, утвержденный Директивой начальника Гражданской обороны № 7–88 г., включающий 107 веществ. На его основе уточнен перечень АОХВ, включающий 84 наименования [39].

Таблица 1.19. Перечень основных СДЯВ [37]

№ п/п	Наименование СДЯВ	№ п/п	Наименование СДЯВ
1	Акролеин	4	Ацетонциангидрин
2	Аммиак	5	Водород мышьяковистый
3	Ацетонитрил	6	Водород фтористый

№ п/п	Наименование СДЯВ	№ п/п	Наименование СДЯВ
7	Водород хлористый	21	Сероуглерод
8	Водород бромистый	22	Соляная кислота (конц.)
9	Водород цианистый	23	Триметиламин
10	Диметиламин	24	Формальдегид
11	Метиламин	25	Фосген
12	Метил бромистый	26	Фтор
13	Метил хлористый	27	Фосфор треххлористый
14	Метилакрилат	28	Фосфора хлорокись
15	Метилмеркаптан	29	Хлор
16	Нитрил акриловой кислоты	30	Хлорпикрин
17	Окислы азота	31	Хлорциан
18	Окись этилена	32	Этиленимин
19	Сернистый ангидрид	33	Этиленсульфид
20	Сероводород	34	Этилмеркаптан

Таблица 1.20. Перечень и предельно допустимые концентрации наиболее распространенных АХОВИД [36]

Наименование АХОВИД	ПДК (мг/м <sup>3</sup> ) в воздухе		
	рабочей зоны	населенных пунктов	
		Разовая	Суточная
Азотная кислота	5,0	0,4	0,15
Аммиак	20	0,2	0,04
Ацетонитрил	10	–	0,002
Ацетонциангидрин	0,9	–	0,001

Наименование АХОВИД	ПДК (мг/м <sup>3</sup> ) в воздухе		
	рабочей зоны	населенных пунктов	
		Разовая	Суточная
Водород хлористый	0,05	0,2	0,01
Водород фтористый	0,05	0,02	0,005
Водород цианистый	0,03	-	0,01
Диметиламин	1,0	0,005	0,005
Метиламин	1,0	-	-
Метил бромистый	1,0	-	-
Метил хлористый	5,0	-	-
Нитрилоакрил	0,5	-	0,3
Окись этилена	1,0	0,3	0,3
Сернистый ангидрид	10	0,5	0,05
Сероводород	10	0,008	0,008
Сероуглерод	1,0	0,03	0,005
Соляная кислота (концентрированная)	5,0	0,2	0,2
Формальдегид	0,5	0,035	0,003
Фосген	0,5	-	-
Хлор	1,0	0,1	0,03
Хлорпикрин	2,0	0,007	0,007

В таблице 1.21 представлен перечень АОХВ, систематизирующий поражающие факторы ОХВ:

Таблица 1.21. Перечень АОХВ, систематизирующий поражающие факторы ОХВ

№ п/п	Наименование АОХВ	№ п/п	Наименование АОХВ
1	Аммиак	7	Ацетонитрил
2	Анилин	8	Акрилонитрил (нитрил акриловой кислоты)
3	Ангидрид сернистый	9	Акролеин
4	Ангидрид уксусный	10	Ацетонциангидрин
5	Азота двуокись	11	Бензол
6	Ацетальдегид	12	Бромбензол

№ п/п	Наименование АОХВ	№ п/п	Наименование АОХВ
13	Бром	41	Метилацетат
14	Бензилхлорид	42	Метил бромистый
15	Бутил бромистый	43	Метилмеркаптан
16	Водород хлористый	44	Метил хлористый
17	Водород фтористый	45	Метилакрилат
18	Водород мышьяковистый	46	Олеум
19	Гексафторбензол	47	Окись этилена
20	Гексил бромистый (1-бромгексан)	48	Окись углерода
21	Гидразин	49	Органические производные силана
22	Гидроперекись изопропилбензола	50	Перхлорэтилен
23	Диметиламин	51	Перекись водорода
24	Диметиланилин	52	Пропил бромистый (1,1-бромпропан)
25	Дикетен	53	Перекись ацетила
26	4,4-Диметилдиоксан	54	Рицин
27	Дихлорэтан	55	Синильная кислота
28	1,3-Дихлорпропилен	56	Сероводород
29	В-Диэтиламиноэтилмеркаптан	57	Сероуглерод
30	Диметилформаид	58	Толуол
31	1,2-Дихлорпропан	59	Триметиламин
32	4-Изопропилбициклофосфат (4-изопропил) БЦФ	60	Тetraфторэтилен
33	Кислота азотная (HNO <sub>3</sub> )	61	Тетрахлорпропен
34	Кислота соляная (HCl)	62	Тetraфторэтан
35	Кислота хлорсульфоновая	63	Трихотеценовые микотоксины (Т-2токсин)
36	Кислота бромистоводородная	64	Трибромметан
37	Кислота муравьиная	65	Три(орто-крезил)фосфат (ТОКФ)
38	Кислота хлорная	66	1,2,3-Трихлорпропан
39	Кротоновый альдегид	67	2,3,7,8-Тетрахлордибензо-п- диоксин
40	Метанол	68	Трихлорэтилен

№ п/п	Наименование АОХВ	№ п/п	Наименование АОХВ
69	Тионил хлорид	77	Хлорциан
70	Углеводороды бромированные	78	Хлороформ
71	Фосген	79	Хлорбензол
72	Формальдегид	80	Хлорокись фосфора
73	Фтор	81	Четыреххлористый кремний
74	Фторацетат натрия (ФАН)	82	Этиленимин
75	Хлор	83	Этиленсульфид
76	Хлорпикрин	84	Эпихлоргидрин

К настоящему времени не разработано какой-либо единой классификации химических соединений, рассматриваемых в качестве потенциальных средств диверсионно-террористического назначения. К критериям выявления подобных веществ относят: величины токсодоз; широту токсического действия; трудность обнаружения; стабильность; биодоступность и пр.

Первичный список потенциальных средств химического терроризма изложен в методических рекомендациях № 2510/13132-01-34 «Организация медико-санитарного обеспечения при террористических актах с использованием опасных химических и отравляющих веществ» (таблица 1.3).

В качестве потенциальных средств химического терроризма рассматриваются также ОВ нервно-паралитического действия; фторорганические соединения, трансформируемые в организме с образованием фторуксусной кислоты (или фторацетат-иона); яды растительного происхождения (рицин, никотин, стрихнин); токсины грибов (аманитин и др.); неорганические яды (соединения мышьяка, сурьмы, таллия, цианиды и др.); различные физиканты, химические средства нелетального поражения и др. [3, 5, 7, 25, 29, 45, 48].

Список химических агентов и токсинов, которые, по мнению Центра по контролю и предупреждению заболеваний (CDC) Министерства здравоохранения и социальных служб США, могут быть использованы в диверсионно-террористических целях, представлен в таблице 1.22.

Анализируя данный список токсикантов, следует отметить, что только при отравлении кровяными ядами, инкапаситантами, антикоагулянтами длительного действия, металлами, нервными агентами и токсичными спиртами требуется проведение антидотной терапии.

**Таблица 1.22. Ориентировочный список химических агентов и токсинов террористического назначения [53]**

Категория токсикантов	Токсичные вещества
Природные яды и токсины	Абрин, Бреветоксин, Дигиталис, Колхицин, Никотин, Ригин, Сакситоксин, Стрихнин, Тетродотоксин, Трихотецен
Вещества кожно-нарывного действия	Иприты: Азотистый иприт (HN-1, HN-2, HN-3), Дистиллированный иприт (HD), Сернистый иприт (H), Иприт (Т), Двойной иприт, Иприт/Люизит; Люизиты: Люизит (L, L-1, L-2, L-3), Фосгеноксим(СХ)
Кровяные яды	Арсин, Стибин, Монооксид углерода, Цианиды (Хлорциан, Цианистый водород, Цианид калия, Цианид натрия), Монофторацетат натрия
Щелочи/кислоты	Фтористоводородная кислота
Пульмоноотоксиканты	Аммиак, Бром, Метил бромид, Метилизоцианат, Осмия четырехокись, Фосген, Дифосген, Фосфин, Фосфор белый или желтый, Хлор и Хлористый водород
Инкапаситанты	VZ, фентанил и другие опиоиды
Антикоагулянты длительного действия	Суперварфарин
Металлы	Мышьяк, Барий, Ртуть, Таллий
Нейротоксиканты	Агенты G: зарин (GB), зоман (GD), табун (GA); Агенты V (VX и др.)
Органические растворители	Бензол
Химические средства борьбы с беспорядками / полицейские газы	Бромбензилцианид (CA), Хлорацетофенон (CN), Хлорпикрин (PS), Хлорбензилиденмалонитрил (CS), Дибензоксазепин (CR) и др.
Токсичные спирты	Этиленгликоль, метанол
Рвотные средства	Адамсит (DM) и др.

Анализ отчетов центров отравлений по основным, эпидемиологически значимым индивидуальным подгруппам (по МКБ-10) отравлений свидетельствует о возможности использования следующих антидотов: Т 37 — пиридоксин; Т 40.0–Т 40.4 — налоксон; Т 42.4 и Т 42.8 — флумазенил, аминостигмин (нивалин); Т 43.0 — нивалин; Т44.1 — атропин; Т 45 — десферал, унитиол; Т 46 — атропин; Т 51.1–Т 52.3 — этанол; Т 56 — унитиол, натрия тиосульфат, пентацин, ферроцин, купренил (пеницилламин), десферал; Т 57 — унитиол, натрия тиосульфат, сукцимер, натрия нитрит, амилнитрит; Т 58 — кислород, ацизол; Т 60.0 — атропин, карбоксим, пеликсим; Т 60 — витамин К (фитоменадион); Т 65.0 — амилнитрит, натрия нитрит, натрия тиосульфат, метиленовый синий; Т 65.3 — метиленовый синий, аскорбиновая кислота.

С точки зрения оценки актуальности антидотной терапии при отравлениях, отмеченных высоким уровнем смертности, целесообразно руководствоваться данными о больничной летальности, поскольку значительная часть (около 88 %) смертельных исходов случается на месте происшествия до прибытия медицинских работников (преимущественно бригады скорой медицинской помощи). Распределение отравлений по указанным выше нозологическим формам в абсолютном значении и их удельный вес в общем количестве госпитализированных пациентов с отравлениями в токсикологические центры в 2008–2010 гг., а также внутри массива токсикантов, для лечения отравлений которыми используются антидоты, представлено в таблицах 1.23а–1.23в.

**Таблица 1.23а. Структура отравлений веществами, при которых используются средства антидотной терапии по данным отчетов центров отравлений (Ф 64), 2008 г.**

Территория	Вид токсикантов по МКБ10 (абс./ в %)												
	Т37	Т40	Т42.4, Т42.8	Т43.0	Т44	Т45.4	Т46	Т51.1	Т52.3	Т56, Т57, Т58	Т60.1	Т65	всего
Астрахань	20/1,4	34/2,4	152/10,6	30/2,0	0	4/0,3	61/4,3	2/0,2	0	54/3,8	0	0	357
Благовещенск	11/0,9	12/1,0	0	21/1,8	43/3,7	0	16/1,1	0	1/0,1	5/0,4	0	0	109
Владивосток	14/1,4	54/5,2	51/4,9	32/3,0	60/5,8	0	54/5,2	0	1/0,1	32/3,0	1/0,1	0	299
Волгоград	37/2,4	20/1,3	131/8,4	19/1,2	61/3,9	0	110/7,0	40/2,6	2/0,2	32/2,0	7/0,4	20/1,3	479
Воронеж	4/0,4	31/3,5	40/4,5	17/1,9	2/0,2	0	28/3,1	0	3/0,3	24/2,7	2/0,2	0	151
Екатеринбург	9/0,7	99/7,6	145/11,1	0	50/3,8	1/0,1	74/5,7	5/0,4	4/0,3	55/4,2	0	0	442
Ижевск	0	0	1/0,2	8/2,0	9/2,2	0	67/16,6	2/0,5	2/0,5	7/1,7	1/0,2	0	36

Территория	Вид токсикантов по МКБ10 (абс./ в %)												
	T37	T40	T42.4, T42.8	T43.0	T44	T45.4	T46	T51.1	T52.3	T56, T57, T58	T60.1	T65	всего
Красноярск	0	34/1,9	106/5,9	24/1,4	49/2,8	0	0	0	0	3/0,2	4/0,2	0	124
Казань	9/0,7	28/2,2	283/22,0	20/1,6	25/1,9	0	27/2,1	4/0,3	0	33/2,6	0	0	174
Курск	0	20/0,9	—	—	22/0,9	0	32/1,4	0	—	16/0,7	—	—	90
Махачкала	0	57/2,7	—	—	—	0	11/0,5	1	0	302/14,2	0	0	99
Н.Новгород	2/0,1	58/3,8	88/5,8	52/3,4	21/1,4	0	91/5,9	4/0,3	3/0,2	87/5,7	0	0	406
Новосибирск	20/0,9	172/7,9	22/1,0	22/1,0	96/4,4	1/0,0	138/6,4	0	6/0,3	97/4,5	1/0	0	575
Омск	19/0,7	192/7,2	255/9,5	131/4,9	98/3,7	—	98/3,7	2/0,1	2/0,1	91/3,4	3/0,1	3/0,1	721
Оренбург	22/2,1	3/0,3	74/7,2	13/1,3	50/4,9	0	78/7,6	0	2/0,2	20/1,9	2/0,2	0	264
Пермь	17/1,1	23/1,5	172/11,5	36/2,4	73/4,9	2/0,1	42/2,8	4/0,3	1/0	56/3,7	2/0,1	0	428
Ростов-на-Дону	51/0,6	94/1,1	155/1,9	75/0,9	16/0,2	3/0,0	301/3,6	0	25/0,3	383/4,6	11/0,1	13/0,2	1127
Самара	16/0,4	29/0,8	123/3,3	53/1,4	120/3,2	0	124/3,3	0	0	74/2,0	0	0	539
С.Петербург	11/0,2	1880/37,9	61/1,0	42/0,7	126/2,5	0	298/6,0	0	0	288/5,8	0	0	2706
Свердловская обл.	10/0,1	53/4,4	120/10,0	40/3,3	28/2,3	0	125/10,5	1/0,1	1/0,1	47/3,9	5/0,4	1/0,1	431
Смоленск	1/0,3	11/3,2	44/12,8	11/3,2	0	0	18/5,3	0	2/0,6	8/2,3	1/0,3	0	96
Тольятти	8/0,5	57/3,8	89/5,9	22/1,5	39/2,6	1/0,1	40/2,7	1/0,1	4/0,3	9/0,6	0	0	270
Томск	4/0,4	27/2,4	23/2,0	27/2,4	16/1,4	0	15/1,3	11/1,0	8/0,7	4/0,4	0	0	135
Тула	9/0,5	60/3,1	122/6,4	—	32/1,7	0	50/0,3		4/0,2	0	113/5,9	0	
Тюмень	23/1,0	26/1,2	72/3,3	24/1,1	93/4,3	3/0,1	103/4,7		0	0	97/4,5	1/0,0	
Ульяновск	5/0,3	2/0,1	78/5,4	14/1,0	28/1,9	0	40/2,8		6/0,4	0	38/2,6	0	
Хабаровск	21/2,2	19/2,0	79/8,4	19/2,0	44/4,7	0	131/14,0		1/0,1	5/0,5	40/4,3	0	
Ханты-Мансийск	3/3,0	16/15,7	5/5,0	16/15,7	19/18,6	0	27/26,5		2/2,0	3/3,0	6/5,9	1/1,0	
Чувашск. Респ.	33/0,7	16/0,4	12/0,3	26/0,6	30/0,7	0	130/2,9		32/0,7	0	293/6,4	6/0,1	
Чита	11/0,7	10/0,6	54/3,5	44/2,9	20/1,3	0	72/4,7		0	5/0,3	5/0,3	19/1,2	
Москва	—	490	877	152	217	0	229		6	19	66	5	
Итого (абс. и в % в группе)	390/2,8	3183/22,9	2536/21,3	796/5,9	1270/9,3	15/0,4	2401/16,4		123/0,8	77/0,6		72/0,4	
Общее количество отравлений по всем группам T36–T65: 60105													
% к общему числу отравлений по всем группам	0,7	5,3	4,4	1,4	2,2	0,02	4,1	0,2		0,1	4,0**	0,1	
Примечание: *) % к общему количеству всех госпитализированных **) включая T56 – 0,1%, T57 – 0,15%, T58 – 3,75%													

**Таблица 1.23б. Структура отравлений веществами, при которых используются средства антидотной терапии по данным отчетов центров отравлений (Ф 64), 2009 г.**

Территория	Вид токсикантов по МКБ10 (абс./в %)												Всего (%)
	T37	T40	T42.4, T42.8	T43.0	T44	T45.4	T46	T51.1	T52.3	T56, T57, T58	T60.1	T65	
Владивосток	15/1,2	41/3,3	57/4,6	33/2,7	53/4,3	0	56/4,5	2/0,2	0/0,0	41/3,3	0/0,0	0/0,0	298
Волгоград	36/1,6	7/0,3	196/9,0	39/1,8	89/4,1	2/0,1	109/5,0	29/1,3	3/0,1	54/2,5	11/0,5	3/0,1	578
Пермь	26/1,7	18/1,2	107/7,0	34/2,2	58/3,8	1/0,1	51/3,3	2/0,2	6/0,4	63/4,1	5/0,3	0	371
Ростов-на-Дону	62/0,7	235/2,7	378/4,3	82/0,9	32/0,4	1/0,0	338/3,8	0/0,0	12/0,1	282/3,2	5/0,1	4/0,0	1431
С.Петербург	18/0,3	1590/22,1	44/0,6	35/0,5	120/1,7	0/0,0	164/2,3	7/0,1	31/0,4	318/4,4	6/0,1	0/0,0	2333
Свердловская обл.	13/1,2	34/3,1	94/8,5	33/3,0	26/2,4	0/0,0	104/9,4	3/0,3	17/1,5	23/2,1	1/0,1	7/0,6	355
Томск	3/0,3	30/2,9	23/2,2	22/2,1	40/3,9	0	36/3,5	2/0,2	11/1,1	5/0,5	0	0	172
Ханты-Мансийск	3/0,5	7/1,1	1/0,2	5/0,8	10/1,6	0	10/1,6	1/0,2	0/0,0	13/2,1	0/0,0	0	34
Чувашск. Респ.	4/0,3	1/0,1	33/2,1	11/0,7	0/0,0	0	25/1,6	0/0,0	1/0,1	39/2,5	1/0,1	0	115
Итого абс. и % в группе	180/0,9	1963/4,1	933/4,3	294/1,6	428/2,5	4/0,0	893/3,9	46/0,3	81/0,4	838/2,7**	29/0,01	14/0,07	5687/24,0*
Общее количество отравлений по всем группам T36–T65: 23650													
% к общему числу отравлений по всем группам	0,1	8,3	3,9	1,2	1,8	0,01	3,8	0,2	0,3	3,5%	0,1	0,05	
Примечание: *) % к общему количеству всех госпитализированных **) включая T56 – 0,1%, T57 – 0,2%, T58 – 3,2%													

**Таблица 1.23в. Структура отравлений веществами, при которых используются средства антидотной терапии, по данным отчетов центров отравлений (Ф 64), 2010 г.**

Территория	Номенклатура токсикантов по МКБ10 (абс. / %)												Всего (%)
	T37	T40	T42.4, T42.8	T43.0	T44	T45.4	T46	T51.1	T52.3	T56, T57, T58	T60.1	T65	
Астрахань	42/1,7	49/1,9	121/4,8	41/1,6	104/4,1	2/0,1	98/3,9	0/	2/0,1	121/4,8	1/0,0	0	581
Владивосток	13/1,0	32/2,5	48/3,7	26/2,0	64/5,0	1/0,1	46/3,6	1/0,1	0	49/3,8	1/0,1	0	281
Волгоград	26/1,1	67/2,8	187/7,8	42/1,7	142/5,9	2/0,1	112/4,7	23/0,9	0	98/4,1	3/0,1	3/0,1	705
Воронеж	0	21/2,2	31/3,2	10/1,0	0	0	15/1,5	2/0,2	0	43/4,4	3/0,3	0	125
Ижевск	7/0,9	11/1,4	61/7,9	10/1,3	27/3,5	0	42/5,4	5/0,6	2/0,2	21/2,7	0	0	186
Иркутск	10/0,8	50/4,2	65/5,5	31/2,6	25/2,1	1/0,1	30/2,5	1/0,1	0	37/3,1	6/0,5	0	256
Красноярск		66/3,8	85/4,9	16/0,9	–	–	–	0	0	0	0	0	167
Липецк	0	10/0,6	139/7,9	34/1,9	104/5,9	2/0,1	98/5,5	0	2/0,1	121/6,9	0	0	510
Махачкала	35/1,8	66/3,3	–	–	45/2,3	–	83/4,2	0	0	321/16,0	0	0	550

Территория	Номенклатура токсикантов по МКБ10 (абс. / %)												
	T37	T40	T42.4, T42.8	T43.0	T44	T45.4	T46	T51.1	T52.3	T56, T57, T58	T60.1	T65	Всего (%)
Н-Новгород	2/0,1	18/1,2	8/0,5	64/4,1	19/1,2	0	101/6,5	9/0,6	6/0,4	75/4,9	0	0	302
Новосибирск	26/0,9	66/2,4	200/7,3	29/1,1	127/4,6	6/0,2	153/5,6	0	1/0,0	163/5,9	0	0	771
Омск	21/0,8	357/13,2	235/8,7	50/1,9	57/2,1	0	71/2,6	7/0,2	8/0,3	77/2,8	3/0,1	0	886
Оренбург	17/2,2	1/0,1	1/0,1	17/2,2	36/4,7	0	53/6,9	1/0,1	1/0,1	33/4,3	0	0	160
Пермь	21/1,1	9/0,5	108/5,8	35/1,9	50/2,7	0	32/1,7	3/0,2	3/0,2	78/4,2	2/0,1	12/0,6	353
Ростов-на-Дону	45/0,6	142/2,0	240/0,3	50/0,7	40/0,6	2/0,0	162/2,3	3/0,0	7/0,1	216/3,1	6/0,1	3/0,0	916
Рязань	4/0,5	5/0,6	57/6,9	6/0,7	5/0,6	5/0,6	21/2,5	2/0,2	2/0,2	18/2,2	0	0	125
С-Петербург	11/0,7	895/37,9	102/6,1	143/8,6	126/2,5	0	102/6,0	4/0,2	15/0,9	259/5,8	0	0	1657
Свердловская обл.	25/1,9	19/1,5	113/8,8	30/2,3	39/3,0	1/0,1	110/8,5	3/0,2	3/0,2	41/3,2	1/0,1	0	385
Смоленск	3/1,1	6/2,2	10/3,5	14/5,0	0	0	17/6,1	0	0	25/8,9	1/0,3	0	76
Тольятти	8/0,5	34/2,2	62/4,1	27/1,8	27/1,8	1/0,1	32/2,1	1/0,1	1/0,1	12/0,8	0	0	178
Томск		27/2,4	23/2,0	27/2,4	16/1,4	0	15/1,3	11/1,0	8/0,7	4/0,4	0	0	131
Тула		60/3,1	122/6,4	—	32/1,7	0	50/0,3	4/0,2	0	113/5,9	0	0	381
Тюмень		26/1,2	72/3,3	24/1,1	93/4,3	3/0,1	103/4,7	0	0	97/4,5	1/0,0	0	419
Ульяновск	5/0,4	0	—	12/0,9	8/0,6	1/0,1	32/2,4	0	1/0,1	40/3,0	2/0,2	1/0,1	102
Хабаровск	12/1,6	6/0,8	74/9,9	7/0,9	33/4,4	0	97/12,9	0	3/0,4	41/5,5	0	0	273
Ханты-Мансийск	3/0,5	19/3,4	1/0,1	12/2,2	4/0,7	0	7/1,3	0	0	0	0	0	46
Чувашск. Респ.	25/0,6	9/0,2	0	9/0,2	33/0,8	0	97/2,4	16/0,4	6/0,1	298/7,3	0	0	493
Чита		10/0,6	54/3,5	44/2,9	20/1,3	0	72/4,7	0	5/0,3	5/0,3	19/1,2	0	229
Москва	2/0,1	546/26,1		263		0	195/9,3	12/0,6	10/0,5	56/2,7	0	2/0,1	2090
Итого абс. и % в группе	401/3,0			601/4,6		27/0,3		104/0,8	86/0,5		29/0,3	19/0,2	
Общее количество отравлений по всем группам T36–T65: 40694													
% к общему числу отравлений по всем группам	0,9	6,5	4,5	1,5	2,8	0,1	6,4	0,3	0,2	4,7	0,1	0,04	
Примечание: *) % к общему количеству всех госпитализированных групп T36–T65 **) включая T56 – 0,1%, T57 – 0,09%, T58 – 5,8%													

С учетом данных проведенного эпидемиологического анализа острых отравлений в качестве токсикантов, при отравлении которыми применяются антидоты, следует рассматривать соединения, включенные в группы МКБ-10: Т 56 «Токсическое действие металлов», Т 57 «Токсическое действие других неорганических веществ», Т 58 «Токсическое действие окиси углерода», Т 60 «Токсическое действие пестицидов», в том числе Т 60.0 — фосфорорганические соединения и Т 60.4 — родентициды (сое-

динения таллия, кумариновые препараты), а также некоторые представители группы Т 65 «Токсическое действие других и неуточненных веществ», в частности: Т 65.0 — цианиды, Т 65.3 — нитро- и аминопроизводные бензола и его гомологов.

Следует отметить, что именно в эти группы включены токсиканты выше рассмотренных перечней приоритетных токсичных химических веществ, способные приводить к групповым и массовым отравлениям.

С учетом особенностей, создающихся в зонах ЧС токсикологических ситуаций, а также разработанных критериев для включения токсикантов в перечень приоритетных ТХВ (способных приводить к массовым отравлениям, при лечении которых необходимо использование антидотов), включены следующие группы токсикантов:

- фосфорорганические соединения, включая ФОВ и их прекурсоры;
- продукты горения (оксид углерода, другие продукты горения);
- цианиды (синильная кислота и ее производные);
- металлы и их соли (ртуть, таллий, соединения мышьяка);
- гидразин и его производные;
- спирты (метанол, этиленгликоль);
- психодислептики (галлюциногены типа ВZ);
- наркотики группы опия, опиоиды (производные фентанила);
- раздражающие вещества (CS, CR, хлорацетофенон, хлорацетон, бромацетон).

Критериями для включения ТХВ в данный перечень являлись:

- наличие токсиканта, производимого, используемого, хранящегося или транспортируемого в количествах, способных инициировать возникновение случаев группового (массового) поражений населения;

- физико-химические и токсические свойства веществ, обуславливающие возможность создания очагов химического поражения;

- наличие ранее подготовленных зарубежных и отечественных первоочередных списков аварийно химически опасных веществ и потенциальных средств химического терроризма;

- возможность использования средств антидотной терапии при конкретной нозологической форме отравления.

На основании выделения указанных приоритетных групп ТХВ и их конкретных представителей сформирован «Перечень требующих разработки стандартов лечения

острых отравлений приоритетными токсичными химическими веществами» (Приложение 2) и разработаны «Нормы обеспечения субъектов РФ и учреждений федерального уровня средствами антидотной терапии, необходимыми для оказания медицинской помощи при острых отравлениях» (Приложение 3).

## **Список источников**

1. Авхименко М.М. Химический терроризм: социальные и медицинские проблемы/ М.М. Авхименко, В.И. Агапов, Ю.Г. Краснов // Федеральные и региональные проблемы уничтожения химического оружия : Инф. сб. М.: ВИНТИ. 1999. С. 84–90.
2. Александров В.Н., Емельянов В.И. Отравляющие вещества. Учебное пособие. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Воениздат. 1990. 271 с.
3. Антонов Н.С. Химическое оружие на рубеже двух столетий. М.: Изд. группа «Прогресс». 1994. 173 с.
4. Бадюгин И.С. Экстремальная токсикология. Практическое руководство. М.: Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа». 2006. С. 75–81.
5. Беженарь Г.В. Кальмативные вещества: фентанил, карфентанил, ремифентанил, сульфентанил – агенты несмертельного действия для борьбы с терроризмом в XXI веке // В кн. Актуальные вопросы промышленной токсикологии. М. 2010. С. 289–303.
6. Бонитенко Ю.Ю. Чрезвычайные ситуации химической природы: химические аварии, массовые отравления; медицинские аспекты / Ю.Ю. Бонитенко, А.М. Никифоров. СПб.: Гиппократ. 2004. 464 с.
7. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник / Под ред. С.А. Куценко. СПб.: Фолиант. 2004. С. 23–24.

8. Воронков О.В. Расчетные нормы лекарственных средств для оказания медицинской помощи пораженным при авариях на химически опасных объектах : Методические рекомендации / О.В. Воронков, Я.В. Воронцов, С.Л. Ильина, А.О. Воронков. М.: ВЦМК «Защита». 2003. 32 с.
9. Воронцов И.В. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (циановодород, диоксид серы, метилхлорид, формальдегид) : Пособие для врачей / И.В. Воронцов, Л.И. Ивашина, А.В. Акинъшин и др. // Медицина катастроф. 1998. № 6. Приложение. 40 с.
10. Воронцов И.В. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (хлор, аммиак, неорганические кислоты) : Пособие для врачей / И.В. Воронцов, Л.И. Ивашина, Г.А. Газиев и др. // Медицина катастроф. 1998. № 1. Приложение. 58 с.
11. Воронцов И.В. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (четырёххлористый углерод, дихлорэтан, фосфорорганические соединения, фосген) : Пособие для врачей / И.В. Воронцов, Л.И. Ивашина, Г.А. Газиев и др. // Медицина катастроф. 1998. № 2. Приложение. 38 с.
12. Воронцов И.В. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (оксид углерода, сероводород, сероуглерод): Пособие для врачей / И.В. Воронцов, Л.И. Ивашина, А.В. Акинъшин и др. // Медицина катастроф. 1998. № 5. Приложение. 32 с.
13. Воронцов И.В. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (ацетонитрил, диметиламин, метилбромид, хлорциан) : Пособие для врачей / И.В. Воронцов, Л.И. Ивашина, Е.Г. Жиляев и др. // Медицина катастроф. 1999. № 1. Приложение. 35 с.
14. Воронцов И.В. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (этиленоксид, хлорпикрин, триметиламин) : Пособие для врачей

- / И.В. Воронцов, Л.И. Ивашина, Е.Г. Жилиев и др. // Медицина катастроф. 1999. № 2. Приложение. 30 с.
15. Воронцов И.В. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (трихлорид фосфора, метакрилат, оксихлорид фосфора, этилендиамин, ацетонитрил, метиловый спирт, гидразин и его производные) : Пособие для врачей / И.В. Воронцов, Л.И. Ивашина, Е.Г. Жилиев и др. // Медицина катастроф. 2000. № 8. Приложение. 30 с.
16. «Рано умирать...» Проблемы высокого уровня заболеваемости и преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний и травм в Российской Федерации и пути их решения : Доклад (краткое изложение) [Текст] // Всемирный банк (Регион: Европа и Центральная Азия). М., 2005. 31 с.
17. ГОСТ Р 22.0.05-94 Безопасность в чрезвычайных ситуациях. Техногенные чрезвычайные ситуации. Термины и определения. М.: Изд-во стандартов. 1994. 7 с.
18. Гребенюк А.Н. Медицинские мероприятия при авариях с опасными химическими веществами / А.Н. Гребенюк, Ю.И. Мусийчук, В.М. Рыбалко, А.В. Носов, Д.А. Сидоров // Токсикология, гигиена, профпатология при работе с опасными химическими веществами: Инф. сб. № 4. СПб., 2010. С. 87–107.
19. Директива начальника штаба гражданской обороны № 3 от 04.12.1990.
20. Иванец Н.Н. Смертность больных наркоманией в Российской Федерации. Анализ данных федерального статистического наблюдения / Н.Н. Иванец, Е.А. Кошкина, В.В. Киржанова и др. // Вопросы наркологии. 2008. №3. С. 105–118.
21. Клинические проявления, диагностика и лечение отравлений спиртосодержащей жидкостью, осложнившихся токсическим поражением печени : Инфор-

- мационное письмо Министерства здравоохранения и социального развития № 5874-РХ. М., 2006. 6 с.
22. Конвенция о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении. 1993.
23. Курочкин В.К. Терроризм с применением химического оружия / В.К.Курочкин, В.А.Петрунин, В.Б.Ситников и др. // Токсикологический вестник. 1997. № 3. С. 11–17.
24. Куценко С.А. Основы токсикологии : Научно-методическое издание. СПб.: Фолиант, 2004. С. 370–394.
25. Лобзин Ю.В. Химический терроризм: научные проблемы и практические задачи медицинской службы / Ю.В. Лобзин, С.А. Куценко, А.Н. Гребенюк // Вестн. Рос. Воен.-мед. академии. 2006. № 1 (15). С. 71–76.
26. Лужников Е.А. Острые отравления : Руководство для врачей / Е.А. Лужников, Л.Г. Костомарова. М.: Медицина, 2000. С. 63–64.
27. Медицинская токсикология : Национальное руководство / Под ред. Е.А. Лужникова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 928 с.
28. Мусийчук Ю.И. Химические аварии с позиций организации медицинской помощи // Медицина труда и промышленная экология. 1997. № 6. С. 27–30.
29. Мусийчук Ю.И., Мельничук В.П. Актуальные вопросы противостояния химическому терроризму // В. кн. Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты. СПб.: Фолиант, 2004. С. 18–19.
30. Организация медико-санитарного обеспечения при террористических актах с использованием опасных химических и отравляющих веществ : Методические рекомендации № 2510/13132-01-34. 2001. (Утв. Минздравом РФ 28 декабря 2001 г.).

31. Отравления лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами (Т36–Т50). Токсическое действие веществ преимущественно немедицинского назначения (Т51–Т65) / Всемирная Организация Здравоохранения // Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Том 1 (часть 2). М.: Медицина, 1995. С. 325–344.
32. Постановление Правительства Российской Федерации от 21.05.2007 № 304 «О классификации чрезвычайных ситуаций».
33. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 08.01.2002 № 9 «О мерах по совершенствованию организации токсикологической помощи населению РФ».
34. Простакишин Г.П., Сарманаев С.Х. Совершенствование организационных мероприятий при ликвидации медико-санитарных последствий химических аварий и террористических акций с использованием высокотоксичных веществ // В кн. «Роль токсикологических центров в обеспечении химической безопасности на региональном уровне : Тезисы научной конференции Уральского федерального округа» / Под ред. проф. В.Г. Сенцова. Екатеринбург: Изд-во Уральской государственной медицинской академии, 2011. С. 25–27.
35. Сахно И.И., Сахно В.И. Медицина катастроф (организационные вопросы). М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. 560 с.
36. Сборник материалов центра стратегических исследований гражданской защиты // МЧС России. М.: МЧС России, 1998. Вып. 9. 62 с.
37. Сильнодействующие ядовитые вещества и защита от них // Министерство обороны СССР. М.: МО СССР, 1989. 176 с.

38. Сорокин А.А. Химические аварии и медицина катастроф / А.А. Сорокин, А.Е. Сосюкин, В.В. Шилов. СПб.: МОРСАР АВ, 2003. 432 с.
39. Бабенко О.В. Токсикология аварийно-опасных химических веществ (в таблицах) : Учебное пособие / О.В.Бабенко, В.В.Кирьянов, В.Д.Гладких, А.А.Тимошевский. М.: Издательский Дом «Русский врач», 2007. 190 с.
40. Федеральный закон Российской Федерации от 6 марта 2006 г. № 35-ФЗ «О противодействии терроризму».
41. Федеральный закон Российской Федерации от 21 декабря 1994 г. № 68-ФЗ «О защите населения и территории от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера».
42. Франке З. Химия отравляющих веществ. М.: Химия, 1973. Т. 1.
43. Хоффман Р. Экстренная медицинская помощь при отравлениях / Р. Хоффман, Л. Нельсон, М.-Э. Хауланд, Н. Льюин, Н. Фломенбаум, Л. Гольдфранк. М.: Практика, 2010. 1440 с.
44. Шилов В.В. Терапевтическая помощь в экстремальных ситуациях / В.В. Шилов, А.Е. Сосюкин // Материалы Всеармейской научно-практической конференции 27–28 марта 2003. СПб., 2003. С. 48–57.
45. Alavattam S. Sleep-Inducing Compounds. Final Report // Office of Counterproliferation, Biological and Chemical Warfare Assessments Division, Defense Intelligence Agency. Battelle Memorial Institute. Arlington, VA, 2005. P. 43.
46. Bronstein A. 2006 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers. National Poison Data System (NPDS) / A. Bronstein et al. // Clinical Toxicology. 2007. Vol. 45. No. 8. P. 815–918.

47. Hoenig S.L. Compendium of Chemical Warfare Agents. Appendix F. Springer, 2007. P. 211–217.
48. Lakoski J.M. The advantages and limitations of calmatives for use as a non-lethal technique / J.M. Lakoski, W. Bosseau Murray, J.M. Kenny // College of Medicine Applied Research Laboratory the Pennsylvania State University. USA. 2000. 49 p.
49. Mégarbane B. Epidemiology of Toxic Deaths in a Medical Intensive Care Units in France / B. Mégarbane, D. Belal-Rekkarb, D. Résière // Clinical Toxicology. 2006. No. 44. P. 537–538.
50. Ostapenko Y.N. Acute Cholestatic Liver Injury Caused by Polyhexamethilen Guanidine Hydrochloride Admixed to Ethyl Alcohol / Y.N. Ostapenko, K.M. Brusin, Y.V. Zobnin et al. // Clinical Toxicology. 2011. Vol. 49. No. 6. P. 471–478.
51. Recognition of Illness Associated With Exposure to Chemical Agents: United States, 2003. Weekly. October 3, 2003/52(39). P. 938–940.
52. Zilker T. Sleeping Beauty Disease — An Outbreak of a Neurological Illness of Unknown Aetiology in Luanda Province, Angola / T. Zilker, K. Gutschmid, P. Häfliger // Clinical Toxicology. 2008. Vol. 46. P. 379.

**Интернет-источники:**

1. Emergency Preparedness & Response, <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlistchem.asp>

## **Глава 2**

### **Роль и место антидотной терапии в системе оказания медицинской помощи при острых химических отравлениях**

#### **2.1. Общие положения и понятия**

Мероприятия медицинской неотложной помощи при острых отравлениях строятся на следующих общих принципах:

- прекращение дальнейшего поступления яда в организм;
- применение антидотов;
- восстановление и поддержание нарушенных жизненно важных функций организма;
- детоксикация;
- купирование ведущих симптомов интоксикации.

Особенностью терапии острых отравлений химической этиологии является сочетанное и одновременное проведение ускоренного выведения токсикантов, применение специфической (антидотной) фармакотерапии, а также коррекции нарушенных параметров гомеостаза (то есть симптоматической и патогенетической терапии), направленных на поддержание или замещение нарушенных функций жизненно важных систем организма [7, 10].

Детоксикация — процесс прекращения или уменьшения действия токсического вещества и выведение его из организма. Методы детоксикации классифицируют на методы усиления естественных процессов детоксикации организма, методы искусственной детоксикации и методы антидотной детоксикации. Методы искусственной детоксикации основаны главным образом на принципах разведения, диализа, фильтрации, сорбции, квантовой гемотерапии и направлены на уменьшение количест-

ва токсикантов в организме, а также при необходимости на замещение утраченных функций выделительных органов (почек, печени).

В токсикогенной стадии отравления все методы активной детоксикации носят характер этиологического лечения, в соматогенной стадии отравлений при нарушении детоксикационной функции паренхиматозных органов методы искусственной детоксикации носят характер патогенетического лечения развивающегося эндотоксикоза [10, 12].

Антидотная терапия, которую иногда называют фармакологической детоксикацией, как и меры по элиминации ядов, — этиотропные и, следовательно, наиболее эффективные методы лечения острых отравлений.

Термин «антидот» (син.: противоядие) происходит от греч. *antidotum* (даваемое против). В медицинской литературе встречаются различные толкования данного понятия [8, 10, 12]. Согласно определению экспертов Международной программы химической безопасности (МПХБ) ВОЗ *антидотом является препарат, обладающий способностью устранять или ослаблять специфические эффекты ксенобиотика за счет его иммобилизации, уменьшения концентрации или противодействия на уровне эффективных систем*. Термин «антидот» (противоядие), как уже подчеркивалось, тождествен термину «этиотропное средство терапии», который применяется при знании непосредственной причины отравления, токсикокинетических и токсикодинамических особенностей яда [8, 9, 24].

Следовательно, антидот — (1) применяемое при лечении острых отравлений лекарственное средство, способное (2.1) обезвреживать токсичное вещество (2.2), предупреждать или (2.3) устранять вызываемый им эффект. В этом определении В. М. Карасика [6] отражены условия, необходимые для отнесения того или иного лекарственного средства к антидотам. Таковыми являются: (1) терапевтическая эффективность лекарственного средства при лечении острого отравления за счет (2) механизмов антидотного действия, основными из которых являются (2.1) способность нейтрализовать токсичное вещество непосредственно во внутренней среде организма; (2.2) способность антидота защищать структуру-мишень от действия токсиканта; (2.3) способность купировать (устранять) либо снижать тяжесть последствий от повреждения биомишени, что проявляется более легким течением интоксикации [28].

Задача изыскания действенных противоядий решалась человечеством с того времени, когда человек столкнулся с ядами и вызываемыми ими заболеваниями.

В древности было распространено мнение о противоядиях как о средствах, «притягивающих» к себе яд или способствующих «изгнанию» его из организма. Со времен Гиппократова существовало убеждение, что против любого яда должно применяться противоядие. Одним из первых произведений, суммирующих сведения о противоядиях, был труд «Антидоты» выдающегося врача античности Клавдия Галена (129–199 гг. н.э.). В нем были приведены принципы антидотной терапии и перечень использовавшихся тогда противоядий.

В медицине вплоть до XVII столетия доминировал принцип универсальности антидотов, а в своей практической деятельности медики при лечении отравлений пытались применять различные «универсальные антидоты»: так называемый антидот понтийского царя Митридата VI Эвпатора (120–63 гг. до н.э.) — митридатово многокомпонентное (на основе опиума, высушенных и растертых в порошок различных растений и частей тела животных и пр.) снадобье, всевозможные «териакы» и безоар — желчный камень, извлекавшийся из желудка различных жвачных животных [4].

Прогресс химии, экспериментальное изучение действия яда на организм создали предпосылки для целенаправленной разработки эффективных противоядий. Одной из первых научно-обоснованных идей создания антидотов была идея использования реакций химической нейтрализации ядов (рекомендовалось назначение хлористого кальция при отравлении щавелевой кислотой, прием сероводородной воды при интоксикации сулемой и пр.). Предпринимались успешные попытки обезвреживания органических токсичных веществ (алкалоиды, белковые токсины и т.д.) в желудочно-кишечном тракте путем их нейтрализации, осаждения или адсорбции на природном угле. Вместе с тем продолжались попытки реализовать древнюю идею создания универсального противоядия, способного инактивировать различные яды. Универсальными антидотами объявляли жженую магнезию, активированный уголь. Поскольку антидотные свойства угля определялись его высокой адсорбционной способностью, успехи физической химии начала XX века позволили по-новому оценить особенности его действия и дали толчок к получению углеродсодержащих адсорбентов с большой пористостью [15].

Если возможность обезвреживания яда до момента всасывания из желудочно-кишечного тракта не подвергалась сомнению, то в отношении яда, циркулирующего в крови, таковая долгое время не признавалась. Это заблуждение удалось преодолеть только в 1945 году Томпсону и коллегам, создавшим 2,3-димеркаптопропанол (более известный

как британский антилюизит), нейтрализующий токсикант во внутренних средах организма.

В конце XIX века О. Шмидеберг и Р. Коппе показали, что при отравлении мускарином выраженными антидотными свойствами обладает атропин, который, не взаимодействуя с ядом напрямую, устраняет симптомы отравления. Так возникло направление антидотной терапии, основанное на функциональном (физиологическом) антагонизме между ядом и противоядием.

Что касается других видов эффективных противоядий, которые в настоящее время используются в клинической токсикологии, то они создавались главным образом в последние пять десятилетий на основе разработанных принципов антагонизма (таблица 2.1).

Химический механизм действия антидотов основан на их способности нейтрализовать токсикант в биосредах. Антидоты, непосредственно связываясь с токсикантом, образуют нетоксичные или малотоксичные соединения, которые достаточно быстро выводятся из организма. Антидоты не только связываются с циркулирующими в крови токсикантами, но и вытесняют их из связи со структурами биомишени.

**Таблица 2.1. Виды антагонизма к ядам антидотов, наиболее часто используемых в клинической практике [8]**

<b>Вид антагонизма</b>	<b>Противоядия</b>	<b>Токсиканты</b>
Химический	ЭДТА, Унитиол Со-ЭДТА, Нитрит натрия, Амилнитрит Диэтиламинофенол Антитела и Fab-фрагменты	Тяжелые металлы Цианиды, сульфиды – Гликозиды, ФОС, Паракват, токсины
Биохимический	Кислород Реактиваторы ХЭ Обратимые ингибиторы ХЭ Пиридоксин Метиленовый синий	СО ФОС – Гидразин Метгемоглобинообразователи
Физиологический	Атропин Аминостигмин Диазепам (сибазон) Флумазенил Налоксон	ФОС, карбаматы Холинолитики, нейролептики ГАМК-литики Бензодиазепины Опиаты

Вид антагонизма	Противоядия	Токсиканты
Модификация метаболизма	Тиосульфат натрия Ацетилцистеин Этанол 4-метилпиразол	Цианиды (Парацетамол) Этиленгликоль, метанол –

Биохимический механизм антидотного действия условно можно разделить на несколько видов: вытеснение токсиканта из его связи с биомишенями и восстановление поврежденных биохимических процессов; поставка ложной мишени (субстрата) для токсиканта; компенсация нарушенного токсикантом количества и качества биосубстрата.

Физиологический механизм подразумевает способность антидота нормализовать функциональное состояние организма. Основными видами физиологического действия антидотов являются: стимуляция противоположной (уравновешивающей функции); замещение утраченной функции.

Модификаторы метаболизма либо препятствуют процессу токсификации ксенобиотика, либо резко ускоряют биодетоксикацию.

В свою очередь, действие средств патогенетической терапии при острых отравлениях реализуется посредством: модуляции активности процессов нервной, гуморальной и иммунной регуляции; устранения гипоксии, предотвращения последствий нарушения биоэнергетики; нормализации водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния; прерывания патохимических каскадов, приводящих к гибели клеток и др. То есть преследует своей целью воздействие на механизмы формирования типовых патологических состояний независимо от природы действующих факторов.

Действие средств симптоматической терапии при острых отравлениях направлено на устранение конкретных клинических проявлений интоксикации, таких как: снятие боли, судорог, психомоторного возбуждения; нормализацию дыхания, гемодинамики и др. [8].

Традиционно все противоядия классифицируют на 4 основные группы [8, 10]: токсикотропные (физико-химические); токсикокинетические (биохимические); фармакологические (симптоматические); антитоксические иммунопрепараты.

Главная задача применения антидотов заключается в спасении жизни и максимальном сохранении здоровья пострадавшим с острыми отравлениями, носящими случайный (бытовой, производственный) или преднамеренный характер, включая криминальное, террористическое использование токсичных веществ, аварии на транспорте, промышленных и других объектах [9].

Антидотная терапия является важнейшей составной частью комплексного лечения отравлений. Антидотные средства используются на догоспитальном этапе в порядке оказания первой помощи, доврачебной и первой врачебной помощи с элементами квалифицированной медицинской помощи — врачами клиничко-токсикологических бригад, бригад скорой медицинской помощи. На госпитальном этапе антидоты применяются в лечебно-профилактических учреждениях и в специализированных центрах (отделениях) лечения острых отравлений. На догоспитальном этапе в основном используются антидоты быстрого действия (само- и взаимопомощи или первой очереди). На госпитальном этапе в случае необходимости осуществляется продолжение антидотной терапии с использованием врачебных антидотов.

По мнению специальной комиссии МПХБ ВОЗ, антидоты существенно сокращают количество медицинских ресурсов, необходимых для лечения пораженных, уменьшают нагрузку на медицинский персонал и приносят существенную экономическую выгоду [3].

При химически опасных чрезвычайных ситуациях, когда отсутствуют условия для массового проведения мероприятий по искусственной детоксикации и поддерживающей терапии, применение антидотов способно оказать действенную помощь большому количеству пострадавших, а многим из них — спасти жизнь.

Необходимость расширения спектра имеющихся средств антидотной терапии обусловлена развитием такого направления клинической токсикологии, как антидотология [27].

Вместе с тем, рассматривая роль и место антидотной терапии в системе оказания медицинской помощи при острых отравлениях, необходимо учитывать ряд обстоятельств [12]:

а) Антидоты в подавляющем большинстве — физиологически активные вещества, обладающие побочным действием на органы и системы организма. При этом многие современные противоядия — сильнодействующие, а подчас и весьма токсичные син-

тетические препараты. Следовательно, их применение возможно только в определенных допустимых дозах, а предпочтение отдается тем из антидотов, которые при прочих равных условиях обладают большей терапевтической широтой. Эффективность антидотной терапии наиболее высока в ранней, токсикогенной фазе интоксикации и при условии достоверной клинико-лабораторной диагностики отравления. Результативность применения антидотных средств в соматогенной фазе острой интоксикации, и особенно в терминальной стадии, резко снижена.

б) Число вредных химических веществ, способных вызвать острые отравления у человека, на несколько порядков превышает число антидотов. Отсутствуют антидоты для многих токсичных агентов животного и растительного происхождения, для ряда веществ удушающего и раздражающего действия, алкилирующих ядов, хлорированных углеводородов, лекарственных препаратов и синтетических наркотиков. При острых интоксикациях ими ведущее значение приобретают мероприятия патогенетической и симптоматической терапии, направленные на устранение основных синдромов и симптомов поражения, а также методы искусственной детоксикации организма.

в) К критериям, позволяющим определить вещества, разработка и накопление антидотов к которым являются целесообразными, относятся: потенциальная возможность применения токсиканта с военными и полицейскими целями; большие масштабы производства и высокая вероятность формирования массовых поражений людей при авариях и катастрофах; высокая токсичность ксенобиотика в сочетании с обратимостью действия на системы-мишени; установленные механизмы токсического действия, позволяющие предполагать возможность разработки противоядия; наличие данных о существовании веществ-антагонистов.

г) В силу причин этического характера число контролируемых клинических исследований антидотных средств в мире весьма ограничено. В ряде случаев для вновь разрабатываемых антидотов не выдвигается обязательное требование о необходимости проведения второй фазы клинических испытаний. Они разрешаются к медицинскому применению на основании тщательных и строго регламентированных доклинических исследований антидотной (специфической) эффективности, безопасности и клинических испытаний на переносимость.

д) Несмотря на тесную международную интеграцию клинических токсикологов, имеются определенные национальные традиции использования антидотов в раз-

ных странах, связанные с особенностями регистрации, разрешительной системы медицинского применения лекарственных средств, наличием собственной производственной базы, доступностью тех или иных зарубежных препаратов, опытом их применения и другими причинами. Список антидотов, применяемых при острых отравлениях, постоянно пополняется как за счет разработки новых, так и за счет расширения показаний к использованию известных фармакологических препаратов. Номенклатура антидотов постоянно уточняется комитетом экспертов ВОЗ по использованию лекарственных средств; с этой целью регулярно издается «Примерный перечень основных лекарственных средств», являющийся базой для определения государствами приоритетов в этой области.

е) Номенклатура антидотов в значительной степени зависит от их производства, импорта, распределения внутри страны. Поскольку многие антидоты дорогостоящие, используются редко, то на случай возникновения ЧС или редко встречающихся форм отравлений необходимо иметь оптимальный перечень этих препаратов и формировать их резерв (неснижаемый запас).

Для стандартизации представлений об антидотной терапии предпринимаются, как уже отмечалось, усилия по систематизации лекарственных средств, используемых для лечения острых отравлений [3].

Ниже приведены перечень антидотов и приравняемых к ним средств для лечения отравлений (таблица 2.2) и перечень средств, используемых для профилактики всасывания ядов, усиления их выведения или купирования симптомов действия (таблица 2.3).

Таблица 2.2. Антидоты и приравняемые к ним средства для лечения отравлений [12]

<b>Антидот</b>	<b>Причина отравления: основные показания или патологическое состояние</b>	<b>Другие возможные случаи применения</b>
Ацетилцистеин	Парацетамол	Хлорорганические растворители, аманитин
N-ацетилпеницилламин	Ртуть (неорганическая и пары)	Свинец
Амилнитрит	Цианид	Сероводород
Атропин	ФОС и карбаматы; холинергический синдром	Холиномиметики (клофилин)

<b>Антидот</b>	<b>Причина отравления: основные показания или патологическое состояние</b>	<b>Другие возможные случаи применения</b>
Бензилпенициллин	Аманитины	
Бета-блокаторы ( $\beta_1$ и $\beta_2$ , предпочтительно короткого действия)	$\beta$ -адренергические антагонисты	Теofilлин
Глюконат или другие растворимые соли кальция	HF, фториды, оксалаты	Антагонисты кальция
Дантролен	Гипертермия в результате употребления наркотиков	Злокачественный нейролептический синдром
Дефероксамин	Железо	Алюминий, паракват
Диазепам	ФОС	Хлорохин
Этилендиаминтетраацетат кобальта (Со-ЭДТА)	Цианид	
Дигоксинспецифичные антитела (ФАБ-фрагменты)	Дигоксин/дигитоксин, другие гликозиды дигиталиса	
Димеркапрол	Мышьяк	Золото, ртуть (неорганическая); свинцовая энцефалопатия
4-диметиламинофенол (4-ДМАФ)	Цианид	Сероводород
Динатриевая соль этилендиаминтетраацетата кальция (CaNa <sub>2</sub> -ЭДТА)	Свинец	
Этанол	Метанол, этиленгликоль	
Флумазенил	Бензодиазепины	
Фолиновая кислота	Антагонисты фолиновой кислоты	Метанол
Глюкагон	$\beta$ -блокаторы	
Глюкоза (гипертонический раствор)	Инсулин	
Гидроксикобаламин	Цианид	
Изопреналин	$\beta$ -блокаторы	
Метионин	Парацетамол	Аналгезия
4-метилпиразол	Этиленгликоль, метанол	Коприн, дисульфирам
Метиленовый синий (Метилтиониния хлорид)	Метгемоглобинемия	
Налоксон	Опиаты	
Неостигмин	Нейромышечная блокада (типа кураре), периферические антихолинергические эффекты	

<b>Антидот</b>	<b>Причина отравления: основные показания или патологическое состояние</b>	<b>Другие возможные случаи применения</b>
Обидоксим <sup>1</sup>	ФОС	
Кислород	Цианид, окись углерода, сероводород	
Кислород гипербарический	Окись углерода	Цианид, сероводород, четыреххлористый углерод
Пеницилламин	Медь; болезнь Коновалова-Вильсона	Свинец, золото, ртуть (неорганическая)
Фентоламин	β-адренергические отравления	
Физостигмин	Центральный антихолинергический синдром, вызванный атропином и его производными	Центральный антихолинергический синдром, вызванный другими лекарствами
Фитоменадион (витамин К <sub>1</sub> )	Производные кумарина	
Гексацианоферроат калия (берлинская лазурь С177520)	Таллий	
Пралидоксим	ФОС	
Преналтерол	β-блокаторы	
Пропранолол (см. β-блокаторы)	β-адренергическое отравление	
Протамина сульфат	Гепарин	
Пиридоксин	Изониазид, гидразины	Этиленгликоль, гирометрин
Силибинин	Аманитины	
Нитрит натрия	Цианид	Сероводород
Нитропруссид натрия	Эрготизм	
Тиосульфат натрия	Цианид	Бромат, хлорат, йод
Сукцимер (ДМЯК)	Сурьма, мышьяк, висмут, кадмий, кобальт, медь, золото, свинец, ртуть (органическая и неорганическая)	Ртуть (элементная), платина, серебро
Триентин (триэтилентетрамин)	Медь; болезнь Коновалова-Вильсона	
Унитиол (ДМПС)	Мышьяк, кобальт, золото, свинец, ртуть (неорганическая), никель	Кадмий, медь, ртуть (органическая)

<sup>1</sup> В России как реактиватор холинэстеразы используется карбоксим

Таблица 2.3. Средства, применяемые для профилактики всасывания ядов, усиления их выведения или купирования симптомов действия [12]

Группа	Средства
Рвотные	Апоморфин, ипекакуана
Слабительные и растворы для промывания кишечника	Лимоннокислый сульфат, гидроксид магния. Маннитол, сорбитол, лактулоза. Сульфат (фосфат, бикарбонат) натрия. Электролитный раствор полиэтиленгликоля для промывания желудка.
Изменяющие рН мочи	Хлорид аммония. Аргинин (L-Аргинина гидрохлорид). Соляная (аскорбиновая) кислота. Бикарбонат натрия.
Препятствующие всасыванию токсинов в ЖКТ	Активированный уголь (для абсорбируемых ядов). Фуллерова земля (паракват, дикват, калий, медь, ферроцианид). Симетикон (пенообразующие детергенты). Бикарбонат натрия (железо, ртуть, ФОС). Сульфат натрия (свинец, висмут, барий). Крахмал (йод).
Препятствующие всасыванию ядов через кожу и (или) ее повреждению	Гель глюконата кальция (плавиковая кислота). Лауромакрогол 400, полиэтиленгликоль (фенол).
Противопенные	Диметокон (мыло, шампунь).

По срочности применения антидотов МПХБ ВОЗ предлагает их классифицировать на следующие группы: группа «А» — требуется незамедлительно (в течение 30 минут) после контакта с ядом; группа «В» — требуется в течение 2 часов; группа «С» — требуется в течение 6 часов [3]. В соответствии с этой классификацией антидоты в рекомендуемом списке МПХМ ВОЗ распределены следующим образом:

— к группе «А» отнесены амилнитрит, атропин, бета-блокаторы, глюконат кальция, дантролен, диазепам, этилендиаминтетраацетат кобальта, дигоксин-специфические антитела (ФАБ-фрагменты), 4-диметиламинофенол (4-DMAP), глюкагон, глюкоза гипертоническая, гидроксикобаламин, изопреналин, 4-метилпиразол (фоме-

пизол), метилтионинхлорид (метиленовый синий), налоксон, кислород, преналтерон (пропанолол), протамин сульфат, пиридоксин, нитрит натрия, нитропруссид натрия, тиосульфат натрия;

— к группе «В» отнесены ацетилцистеин, бензилпенициллин, дефероксамин, димеркапрол, флумазенил, фолиновая кислота, метионин, неостигмин, обидоксим, гексацианоферрат калия, силибинин, сукцимер (DMSA);

— к группе «С» отнесены N-ацетил пеницилламин, динатриевая соль этилендиаминтетраацетата кальция ( $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$ ), пеницилламин, пентетовая кислота (ДТРА), фитоменадион (Витамин К-1), унитиол (DMPS).

В последние десятилетия изменяются подходы к использованию ряда антидотов в результате новых научных оценок, основанных на изучении их эффективности. В этой связи следует отметить значимость работы, предпринятой МПХБ совместно с Комиссией Европейского Союза в рамках «Проекта по антидотам и другим средствам, используемым для лечения случаев острых отравлений».

Цель проекта заключалась в обеспечении авторитетного консенсуса по вопросам реальной эффективности антидотов, которые помогут обеспечить унифицированный подход к выбору и использованию средств антидотной терапии в странах Европейского Союза. Варианты уточненного списка антидотов (таблица 2.2) и средств для профилактики абсорбции ядов, их ускоренного удаления (таблица 2.3), а также прочих обычно используемых для лечения отравлений терапевтических средств и списки устаревших и неэффективных антидотов представлены в литературе [12]. Схемы дозировок антидотов, включающие название антидота и его синонимов, показания к применению, начальные и поддерживающие дозировки для детей и взрослых, пути введения, противопоказания к применению и клинические наблюдения, стандартизируются и уточняются [12, 29].

Деятельность международных организаций по стандартизации средств антидотной терапии способствует адекватному регулированию вопросов обеспечения химической безопасности с учетом специфики потенциальной химической опасности на государственном уровне.

Большую значимость в системе обеспечения химической безопасности имеет создание на федеральном и субъектном уровнях резервов (неснижаемых запасов) средств антидотной терапии.

Основными принципами формирования резервов (неснижаемых запасов) антидотов являются [5]:

— правомочность использования антидотов. В соответствии с этим принципом в состав резерва включаются средства антидотной терапии, зарегистрированные на территории РФ;

— унификация, полнота и адекватность создания резервов (неснижаемых запасов) средств антидотной терапии. В соответствии с этим принципом основой при расчете резервов (неснижаемых запасов) антидотов являются соответствующая номенклатура и нормативы, разработанные с учетом предполагаемых видов, степени тяжести отравлений (поражений) и структуры санитарных потерь в условиях ЧС. Создаваемые резервы средств антидотной терапии должны максимально обеспечивать необходимый объем предполагаемой медицинской помощи. Их использование возможно строго по назначению, то есть для оказания медицинской помощи пораженным соответствующего профиля. Адекватность создаваемого резерва обеспечивается использованием нормативов их потребления, исходя из соответствующих рекомендаций и стандартов лечения острых отравлений;

— максимальная готовность. В соответствии с этим принципом формировать запасы антидотов необходимо с остаточным сроком годности не менее 2 лет; комплектацию производить целым числом упаковок производителя;

— адекватное хранение. В его основе лежит обязательность выполнения требований приказов Минздрава России от 13.11.1996 № 377 «Об утверждении хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения» и от 12.11.1997 № 330 «О наркотических средствах и психотропных веществах» [21, 22];

— создание, обновление и утилизация. В соответствии с этим принципом создание, хранение и обновление (освежение) неснижаемых запасов (резервов) антидотов осуществляется учреждениями-формирователями на основе приоритетного обеспечения за счет федеральных, региональных, территориальных и местных бюджетов, с привлечением внебюджетных средств. Формирование неснижаемых запасов (резервов) антидотов обеспечивается без снижения уровня обеспеченности лечебной практики необходимыми средствами. Уничтожение психотропных препаратов производится в соответствии с «Инструкцией по уничтожению нарко-

тических средств и психотропных веществ, входящих в списки II и III Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, дальнейшее использование которых в медицинской практике признано нецелесообразным», утвержденной приказом Минздрава РФ от 28.03.2003 № 127 [18];

— принцип учета и контроля. Учет резерва (неснижаемого запаса) антидотов ведется отдельно от учета лекарственных средств текущих нужд. Запас учитывается как отдельный комплект: учет средств антидотной терапии, входящих в него, производится по описи комплекта в процессе обязательных регулярных инвентаризаций и проверок. Бюджетный учет и инвентаризация материальных ценностей резерва (неснижаемого запаса) антидотов производятся в соответствии с требованиями приказа Министерства финансов РФ от 30.12.2008 № 148 (в ред. приказов Минфина РФ от 03.07.2009 № 69 и от 30.12.2009 № 152) «Об утверждении Инструкции по бюджетному учету» [19];

— принцип иерархической структуризации. Исходит из целевого назначения резерва (неснижаемого запаса) средств антидотной терапии различных уровней (федерального, регионального, территориального и т.д.). Каждому уровню целевого подчинения должен предназначаться соответствующий резерв (неснижаемый запас) антидотов. Более высокий уровень предполагает большее количество и более широкий ассортимент антидотов, предназначенных для оказания специализированной медицинской помощи; более низкий уровень предполагает меньшее количество и ассортимент антидотов, предназначенных для оказания первой медицинской, врачебной и квалифицированной помощи;

— принцип оптимизации приобретения и размещения. Определяет критерии приобретения и размещения резерва (неснижаемого запаса) антидотов, в качестве которых используются ассортиментная, финансовая и физическая доступность. Ассортиментная доступность предполагает наличие достаточного количества средств антидотной терапии на фармацевтическом рынке. Физическая (или пространственно-временная) доступность предполагает размещение резерва с точки зрения удобства и скорости получения средств антидотной терапии. Финансовая доступность предполагает обеспеченность оборотными средствами организаций и лечебно-профилактических учреждений для закупки и ввоза необходимых объемов антидотов;

— гибкость. Определяет возможность изменения номенклатуры и количества средств антидотной терапии в зависимости от внедрения новых технологий лечения острых отравлений, снабженческих возможностей, взаимозаменяемости, а также оптимизации запасов по критерию терапевтической эффективности;

— ресурсосбережение. Реализуется при определении номенклатуры и объема формируемого резерва.

Соблюдение рассмотренных выше принципов формирования резервов (неснижаемых запасов) средств антидотной терапии направлено на обеспечение эффективности и рациональности процесса создания резервов антидотов. Расчет необходимого объема формируемого запаса антидотов осуществляется на основе соответствующих методических рекомендаций. Запасы антидотов должны максимально обеспечивать необходимый объем медицинской помощи и использоваться только по назначению, т.е. для оказания медицинской помощи пораженным в ЧС химического профиля.

## **2.2. Актуализация номенклатуры средств антидотной терапии и определение их приоритетности для лечебно-профилактических учреждений**

Анализ научной информации об организации антидотного обеспечения и системы антидотной терапии свидетельствует, что международное медицинское сообщество стремится определить и конкретизировать круг средств фармакотерапии и, в первую очередь, антидотов, которыми должны располагать страны мира для лечения бытовых отравлений и химических поражений при ЧС.

Перечень антидотов, рекомендуемых для лечения острых отравлений, регулярно включается в различные учебные, методические, информационные печатные материалы, нормативные документы, а также на специальные сайты в интернете.

В специальной литературе по вопросам антидотной терапии приводятся различные перечни антидотов, предназначенных для лечения острых химических отравлений; при этом количество рекомендуемых препаратов колеблется от 21 до 67 наименований [1, 2, 12, 14, 23, 26, 29].

Одним из наиболее авторитетных является перечень антидотов, рекомендуемый МПХБ ВОЗ, включающий 44 наименования [3], из них 35 антидотных препаратов входят в отечественные списки [13].

С целью актуализации номенклатуры антидотов (с точки зрения оценки их ассортимента и физической доступности) и определения их приоритетности для обеспечения ЛПУ проведено сравнение перечней антидотов, указанных в приказах и учебно-методической литературе.

За основу взят считающийся базовым список антидотов, рекомендуемых МПХБ ВОЗ, включающий следующие препараты (здесь и далее названия антидотов, встречающихся во всех исследуемых документах, выделены курсивом): *Амилнитрит, Атропин, Ацетилцистеин, N-ацетил пеницилламин, Бензилпенициллин, Бета-блокаторы, Гексацианоферрат калия (Берлинская лазурь С177520), Гидроксикобаламин, Глюконат кальция, Глюкагон, Глюкоза гипертоническая, Дантролен, Дефероксамин, Диазепам, Этилендиаминтетраацетат кобальта, Дигоксин-специфические антитела (ФАБ-фрагменты), Динатриевая соль этилендиаминтетраацетата кальция (CaNa<sub>2</sub>-EDTA), Димеркапрол, 4-диметиламинофенол (4-DMAP), Изопреналин, Кислород, Метилтионинхлорид (Метиленовый синий), Метионин, 4-метилпиразол, Налоксон, Неостигмин, Нитропруссид натрия, Нитрит натрия, Обидоксим, Пеницилламин, Пентетовая кислота (DTPA), Пиридоксин, Преналтерон (пропранолол), Протамин сульфат, Силибинин, Сукцимер (DMSA), Тиосульфат натрия, Уголь активированный, Унитиол (DMPS), Физостигмин, Фитоменадион (Витамин К-1), Флумазенил, Фолиновая кислота, Этанол.*

При изучении информационно-справочной программы МПХБ ВОЗ [47] какой-либо новой информации о рекомендуемых антидотах не получено.

Несмотря на тесную международную интеграцию клинических токсикологов, имеются определенные национальные традиции использования антидотов в разных странах, связанные с особенностями регистрации, разрешительной системы к медицинскому применению лекарственных средств, с наличием собственной производственной базы, доступностью тех или иных зарубежных препаратов, опытом их применения и другими причинами [16].

В таблице 2.4 представлен сравнительный перечень средств антидотной терапии, рекомендованных МПХБВОЗ [3] и разрешенных к применению в России.

**Таблица 2.4. Сравнительный список антидотов, рекомендованных  
МПХБ ВОЗ и применяемых в России**

<b>Название препарата по списку МПХБ</b>	<b>Название препарата, применяемого в России</b>
<i>Амилнитрит</i>	<i>Амилнитрит*</i>
<i>Атропин</i>	<i>Атропина сульфат 0,1%–1,0</i>
<i>Ацетилцистеин</i>	<i>Ацетилцистеин</i>
<i>N-ацетил пеницилламин</i>	
<i>Бензилпенициллин</i>	<i>Бензилпенициллин</i>
<i>Бета-блокаторы</i>	<i>Бета-блокаторы</i>
<i>Гексацианоферрат калия (Берлинская лазурь С177520)</i>	<i>Гексацианоферрат калия (Ферроцин)</i>
<i>Гидроксикобаламин</i>	
<i>Глюконат кальция</i>	<i>Глюконат кальция</i>
<i>Глюкагон</i>	<i>Глюкагон</i>
<i>Глюкоза гипертоническая</i>	<i>Глюкоза гипертоническая</i>
<i>Дантролен</i>	
<i>Дефероксамин</i>	<i>Десферал</i>
<i>Диазепам</i>	<i>Диазепам</i>
<i>Этилендиаминтетраацетат кобальта</i>	
<i>Дигоксин-специфические антитела (ФАБ-фрагменты)</i>	
<i>Динатриевая соль этилендиаминтетраацетата кальция (CaNa<sub>2</sub>-EDTA)</i>	<i>Динатриевая соль этилендиаминтетраацетата кальция (CaNa<sub>2</sub>-EDTA) – Тетацин кальция*</i>
<i>Димеркапрол</i>	<i>Димеркапрол*</i>
<i>4-диметиламинофенол (4-DMAP)</i>	
<i>Изопреналин</i>	<i>Изопреналин, др. симпатомиметики*</i>
<i>Кислород</i>	<i>Кислород</i>
<i>Метилтионинхлорид (Метиленовый синий)</i>	<i>Метиленовый синий (хромосмон)*</i>
<i>Метионин</i>	<i>Метионин</i>
<i>4-метилпиразол</i>	
<i>Налоксон</i>	<i>Налоксон</i>
<i>Неостигмин</i>	<i>Прозерин</i>
<i>Нитропруссид натрия</i>	<i>Нитропруссид натрия*</i>
<i>Нитрит натрия</i>	<i>Нитрит натрия*</i>
<i>Обидоксим</i>	<i>Карбоксим</i>
<i>Пеницилламин</i>	<i>Пеницилламин (купренил)</i>
<i>Пентетовая кислота (DTPA)</i>	<i>Пентацин</i>
<i>Пиридоксин</i>	<i>Пиридоксин</i>

Название препарата по списку МПХБ	Название препарата, применяемого в России
Преналтерон (пропранолол)	
<i>Протамин сульфат</i>	<i>Протамин сульфат</i>
Силибинин	Карсил, Силибинин
Сукцимер (DMSA)	Сукцимер*
<i>Тиосульфат натрия</i>	<i>Тиосульфат натрия</i>
<i>Уголь активированный</i>	<i>Уголь активированный</i>
<i>Унитиол (DMPS)</i>	<i>Унитиол</i>
Физостигмин	Аминостигмин* (Нивалин)
Фитоменадион (Витамин К-1)	Викасол (Витамин К)
Флумазенил	Флумазенил (Анексат)
Фолиновая кислота	Фолиниевая кислота
Этанол	Этанол

\*Примечание: антидоты в РФ не производятся

Как следует из приведенных в таблице данных, в подавляющем большинстве антидоты, рекомендуемые МПХБ ВОЗ, используются в России, за исключением ряда препаратов, производство которых прекращено после распада СССР, а закупка за рубежом не осуществляется.

Список антидотов и других лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения острых отравлений (таблица 2.5) в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 08.01.2002 № 9 «О мерах по совершенствованию организации токсикологической помощи населению Российской Федерации», содержит следующие наименования: *Атропин, Аминостигмин, Анексат, Амилнитрит, Аскорбиновая кислота, Глюкагон, Глюкоза 40 %, N-Ацетилцистеин, Десферал, Добутамин, Кальций-динатриевая соль ЭДТА, Кислород гипербарический, Липоевая кислота (Легалон, Карсил, Силибинин), Метиленовый синий, Налоксон, Натрия тиосульфат, Натрия нитрит, Оксимы (реактиваторы холинэстеразы), Пеницилламин (Купренил), Пиридоксина гидрохлорид (Витамин В6), Сыворотка антитоксическая противозмеиная, Тиамин бромид (Витамин В1), Унитиол, Уголь активированный, Цитохром «С», Этиловый спирт ректификат.*

Для обеспечения доступности антидотов медицинским учреждениям (за счет возможности оплаты проводимых закупок из фондов обязательного медицинского стра-

хования) в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛП) включены антидоты, которые приведены в таблице 2.6.

Анализируя номенклатуру антидотов (таблицы 2.5, 2.6), необходимо отметить, что определенная их часть (например, анексат, глюкагон, добутамин, силибинин, сыворотка антитоксическая противозмеинная и др.) не предназначена для использования в случае массовых химических отравлений техногенного или диверсионного характера.

Номенклатура антидотов, предназначенных для оказания медицинской помощи при ЧС химической этиологии, составленная с учетом последних отечественных разработок в этой области, содержится в приказе Минздравсоцразвития РФ от 09.09.2011 № 1037 «О внесении изменений в приложение № 2 к приказу Минздравсоцразвития РФ от 04.04.2006 № 253 «Об утверждении положения о резерве медицинского имущества Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций» [20] (таблица 2.7). Рекомендации по применению антидотов, входящих в перечень резерва медицинского имущества Минздрава РФ для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от 09.09.2011 № 1037, приведены в Приложении 4.

**Таблица 2.5. Список антидотов и других лекарственных препаратов, рекомендованных к применению при острых отравлениях [17]**

<i>Атропин 0,1% в амп.</i>	<i>Метиленовый синий 1% в амп.</i>
<i>Аминостигмин 0,1% в амп.</i>	<i>Налоксон 0,4 мг в амп.</i>
<i>Анексат (флюмазенил) 0,5–1 мг в амп.</i>	<i>Натрия тиосульфат 30% в амп.</i>
<i>Амилнитрит 0,5 мг в амп.</i>	<i>Натрия нитрит 1% в амп.</i>
<i>Аскорбиновая кислота 5% в амп.</i>	<i>Оксимы (реактиваторы холинэстеразы)</i>
<i>Глюкагон 1 мг в амп.</i>	<i>Пеницилламин (купренил) в табл.</i>
<i>Глюкоза 40% в амп.</i>	<i>Пиридоксина гидрохлорид (витамин В6) 5% в амп.</i>

<i>Н-Ацетилцистеин (таб., порошок)</i>	<i>Сыворотка антитоксическая противозмеиная ед. в амп.</i>
<i>Десферал 500 мг в амп.</i>	<i>Тиамин бромид (витамин В1) 6% в амп.</i>
<i>Добутамин 250 мг флак.</i>	<i>Унитиол 5% в амп.</i>
<i>Кальций-динатриевая соль ЭДТА 10% в амп.</i>	<i>Уголь активированный (энтеросорбент) – суспензия, порошок</i>
<i>Кислород гипербарический</i>	<i>Цитохром «С» 0,25% в амп.</i>
<i>Липоевая кислота (легалон, карсил, силибинин) 0,5% в амп.</i>	<i>Этиловый спирт ректификат</i>

*\* Примечание: В настоящий перечень включен минимальный необходимый набор медикаментов, не исключающий расширение списка. В список включен ряд импортных и не производимых в РФ антидотов.*

Важно отметить, что из 16 антидотов, внесенных в приложение № 2 к Приказу Минздравсоцразвития России от 04.04.2006 № 253, 12 включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств.

Таким образом, номенклатура антидотов, касающаяся средств оказания экстренной медицинской помощи при возможных массовых отравлениях, согласуется с рекомендациями ВОЗ и приказом Минздрава России от 08.01.2002 № 9, и отражает разработки последних лет (ацизол, предназначенный для использования при отравлении продуктами горения, в частности, оксидом углерода; карбоксим и пеликсим — при отравлениях ФОС; комплект первой помощи «Алмаз» для наружного применения при поражении веществами раздражающего действия). Обращают на себя внимание некоторые различия антидотных средств одного и того же назначения в приведенных перечнях: например, гексацианоферрату калия, обидоксиму, физостигмину (в рекомендации ВОЗ) соответствуют ферроцин, карбоксим и пеликсим, нивалин, рекомендованные к применению в РФ.

С целью создания более широкого представления о современных перечнях антидотов, нами были рассмотрены рекомендации зарубежных специалистов-токсикологов, представленные на сайтах интернета.

Таблица 2.6. Антидоты Перечня ЖНВЛП РФ на 2011 год  
(утвержденного распоряжением Правительства РФ от 11.11.2010 № 1938-р)

Раздел	Препараты
Препараты в разделе Перечня «Антидоты»	<p><i>Димеркаптопропансульфонат (унитиол)</i>  <i>Калия-железа гексоцианоферрат (берлинская лазурь)</i>  <i>Кальция тринатрия пентетат (пентацин)</i>  <i>Карбоксим</i>  <i>Налоксон</i>  <i>Натрия тиосульфат</i>  <i>Протамина сульфат</i>  <i>Цинка бисвинилимидазола диацетат (ацизол)</i></p>
Антидоты в других разделах Перечня	<p><i>Атропин</i>  <i>Уголь активированный</i>  <i>Пиридоксин</i>  <i>Этанол</i>  <i>Пеницилламин</i>  <i>Галантамин</i>  <i>Неостигмина метилсульфат</i>  <i>Пиридостигмина бромид</i>  <i>Налтрексон</i>  <i>Ацетилцистеин</i>  <i>Деферазирокс (дефероксамин)</i>  <i>Кальция фолинат</i>  <i>Цианкоболамин</i>  <i>Глюкагон</i>  <i>Диазепам</i>  <i>Мемантин</i>  <i>Фолиевая кислота</i>  <i>Аскорбиновая кислота</i>  <i>Тиоктовая кислота</i></p>

Таблица 2.7. Номенклатура и объемы резерва медицинского имущества  
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации  
для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций (Раздел 31).

Наименование антидота	Форма выпуска	Ед. изм.	Срок годности	Объем резерва*
<i>Амилнитрит</i>	по 0,5 мл в амп.	амп.	5 лет	2000
<i>Атропина сульфат</i>	0,1% р-р по 1 мл в амп.	амп.	2 года	75000

Наименование антидота	Форма выпуска	Ед. изм.	Срок годности	Объем резерва*
Ацетилцистеин	10% р-р по 2 мл в амп.	амп.	2 года	7500
Ацизол	6% р-р по 1 мл в амп; капсулы по 120 мг	амп. капс.	3 года	12000 21000
Галантамин (нивалин)	0,5% р-р по 1 мл в амп.	амп.	4 года	7500
Димеркаптопропансульфонат натрия (унитиол)	5% р-р по 5 мл в амп.	амп.	5 лет	30000
Карбоксим	15% р-р по 1 мл в амп.	амп.	2 года	6000
Комплект первой помощи при поражении средствами раздражающего действия «Алмаз»	Комплектность: - 4% р-р лидокаина – спрей для наружного применения; - салфетки дезинфицирующие	шт.	3 года	3000
Налоксон	0,04% р-р по 1 мл в амп.	амп.	3 года	4500
Натрия тиосульфат	30%р-р по 10 мл в амп.	амп.	5 лет	7500
Пеликсим	р-р по 1 мл в шприц-тюб.	шт.	2 года	3000
Пентацин	5% р-р по 5 мл в амп.	амп.	5 лет	30000
Пиридоксина гидрохлорид (вит. В6)	5% р-р по 1 мл в амп.	амп.	3 года	450000
Активированный уголь+Алюминия оксид	Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь по 5 г	пакет	5 лет	15000
Ферроцин	табл. по 0,5 г	табл.	4 года	90000
Этиловый спирт (этанол)	95% р-р во флак.	флак.		4500

\*Примечание: Номенклатура и объемы резерва медицинского имущества Министерства здравоохранения и социального развития РФ для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций, предусмотренных в Разделе 31, составлены из расчета на 1500 пораженных.

Так, в рекомендациях по неотложной медицинской помощи, изложенных на сайте [www.mt911.com/site/.../antidote\\_poison.asp](http://www.mt911.com/site/.../antidote_poison.asp) [49] содержится перечень антидотов,

предназначенных для оказания неотложной помощи при острых отравлениях (таблица 2.8).

Индийским Национальным токсикологическим информационным центром [51] представлен перечень препаратов, включенных в банк антидотов, созданный при спонсорской поддержке ВОЗ (таблица 2.9).

**Таблица 2.8. Перечень антидотов, рекомендованных для оказания неотложной помощи при острых отравлениях [49]**

<b>Вид токсиканта</b>	<b>Наименование антидота</b>
Ацетаминофен	<i>Ацетилцистеин</i>
Спирты: этиленгликоль, метанол	<i>Этанол, Фолиевая кислота</i>
Антихолинергический синдром	<i>Физостигмин</i>
Бензодиазепины	<i>Флюмазенил</i>
Бета-адреноблокаторы	<i>Глюкагон</i>
Блокаторы кальциевых каналов	<i>Кальция хлорид</i>
Оксид углерода	<i>Кислород</i>
Четыреххлористый углерод	<i>Ацетилцистеин</i>
Хелатирующие агенты/ФОС/карбаматы	<i>Атропин, пралидоксим</i>
Кумариновые производные	<i>Витамин К1</i>
Цианиды	<i>Амилнитрит, Натрия нитрит, Натрия тиосульфат, Метиленовый синий, Гидроксикобаламин</i>
Дигоксин	<i>Дигоксин-специфические антитела</i>
Гепарин	<i>Протамин</i>
Фтористоводородная кислота	<i>Кальция глюконат</i>
Железо	<i>Десферал</i>
Изониазид	<i>Пиридоксин</i>
Свинец	<i>Кальций динатриевая соль ЭДТА</i>
Опиоиды	<i>Налоксон</i>
Ингибиторы холинэстеразы (ФОС)	<i>Атропин, пралидоксим(2-РАМ)</i>
Салицилаты	<i>Натрия бикарбонат</i>
Трициклические антидепрессанты	<i>Натрия бикарбонат</i>

Таблица 2.9. Препараты, включенные в национальный банк антидотов Индии

<b>Антидот и другие важные лекарства</b>	<b>Отравление–Показания</b>
<i>Атропин</i>	ФОС/карбаматы
<i>Ацетилцистеин</i> (перорально и в/венно)	Парацетамол
Эпинефрин	Анафилактические реакции при многих отравлениях или при введении противозмеиной сыворотки
Бензилпенициллин	Грибы
<i>Активированный уголь</i>	Адсорбент при различных отравлениях
Кальция глюконат	Кислоты
Холистерамин	Хлорорганические вещества
Диазепам	Судороги
Допамин	Гипотензия и шок при многих отравлениях
Дифенгидрамин	Антигистаминное перед введением п/я сывороток
<i>DMPS</i>	Тяжелые металлы
DMSA	Тяжелые металлы
<i>Флюмазенил</i>	Бензодиазепины
Фуросемид	Фосфид алюминия, литий, холекальциферол
<i>Глюкагон</i>	Бета-адреноблокаторы
Галоперидол деканоат	Каннабис
Магния сульфат	Фосфид алюминия, пероральные отравления $BaCO_3$ ; как слабительное при различных отравлениях
Маннитол	Задержка жидкости
<i>Метиленовый синий</i>	Метгемоглобинообразователи
<i>Налоксон</i>	Опиаты
Неостигмина метилсульфат	Укусы змей
Нифедипин	Гипертензия при воздействии сосудосуживающих препаратов (фенилпропаноламин, кокаин, амфетамины, фенциклидин и другие психостимуляторы)
Норэпинефрин	Шок, гиповолемия
<i>Пеницилламин</i>	Тяжелые металлы
<i>Пиридоксин 2/х</i>	Изониазид, этиленгликоль
Празозин	Укус скорпиона
<i>Пралидоксим (2-ПАМ)</i>	ФОС
Пропранолол	Гипертензия при отравлении теofilлином, кофеином, симпатомиметиками (амфетамином, кокаином)
<i>Протамин сульфат</i>	Гепарин
Калия хлорид	Гипокалиемия

Антидот и другие важные лекарства	Отравление–Показания
Фенитоин	Судороги
Ранитидин г/х	Ожог ЖКТ
Противозмеинная сыворотка	Укусы змей
Кальций-динатриевая соль ЭДТА	Тяжелые металлы
Натрия бикарбонат	Метаболический ацидоз при многих отравлениях
Натрия нитропруссид	Выраженная гипертензия при действии психостимуляторов, отравлении ингибиторами MAO
Витамин К <sub>1</sub>	Производные кумарина, гипотромбинемия при отравлении салицилатами
Ксилокаин	Желудочковые аритмии при отравлении кардиотропными лекарствами (дигоксин, циклические антидепрессанты, психостимуляторы, теofilлин)

Анализ вышеприведенного материала позволяет выделить перечень антидотов, рекомендованных к использованию как в России, так и в других странах, который включает в себя:

*Амилнитрит, Атропин, Ацетилцистеин, Гексацианоферрат калия (Ферроцин, Берлинская лазурь С177520), Глюкагон, Глюкоза гипертоническая, Дефероксамин, Динатриевая соль этилендиаминтетраацетата кальция (CaNa<sub>2</sub>-EDTA), Димеркапрол, Кислород, Метилтионинхлорид (Метиленовый синий), Налоксон, Нитрит натрия, Карбоксим (Пеликсим, Обидоксим, Пралидоксим (2-ПАМ), Пеницилламин, Пентетовая кислота (Пентацин, ДТРА), Пиридоксин, Протамин сульфат, Силибинин, Тиосульфат натрия, Уголь активированный, Унитиол (DMPS), Физостигмин (Аминостигмин, Нивалин), Фитоменадион (Витамин К-1), Флумазенил, Этанол.*

В зарубежной номенклатуре антидотов отсутствуют аналоги отечественных препаратов Ацизол, Пеликсим и комплекта «Алмаз».

Также как и в РФ, в зарубежных странах существуют нормативные перечни антидотов, которыми должны располагать госпитали скорой помощи и региональные/национальные токсикологические центры. В соответствии с Рекомендациями специалистов International Programme on Chemical Safety WHO (IPCS WHO) определен комплект из 20 наименований необходимых антидотных средств (таблица 2.10). В некоторых госпиталях скорой помощи рекомендовано иметь до 24 наименований антидотов, в центрах — 31 наименование.

Таблица 2.10. Список основных антидотных препаратов по версии МПХБ ВОЗ (IPCS WHO)

№	Препарат	Токсиканты
1	Этанол	Метанол, этиленгликоль
2	Амилнитрит	Цианид
3	Ацетилцистеин	Парацетамол
4	Анексат	Бензодиазепины
5	Атропин	ФОС
6	Аминостигмин	Холинолитики
7	Витамин В6	Изониазид
8	Глюкагон	$\beta$ -адреноблокаторы
9	Десферал	Препараты железа
10	Добутамин	$\beta$ -адреноблокаторы
11	Липоевая кислота	Аманитин
12	Метиленовый синий	Метгемоглобин
13	Налоксон	Опиаты
14	Na тиосульфат	Тяжелые металлы
15	Na нитрит	Цианиды
16	Оксимы	ФОС
17	Сыворотка антитоксическая	Укусы змей
18	Унитиол	Ртуть
19	Уголь активированный	Лекарства, растительные яды
20	Цитохром С	Угарный газ

Из вышеизложенного следует, что формирование нормативной базы, регламентирующей адекватное обеспечение медицинских учреждений антидотами, является достаточно сложной и до конца не решенной проблемой для многих стран мира.

В Российской Федерации неудовлетворительное состояние степени доступности и оснащенности антидотами подразделений неотложной медицинской помощи ЛПУ отмечалось независимыми исследователями неоднократно.

Так, по данным Е. А. Лужникова [11], обеспеченность антидотами на территории РФ в целом оценивается как неудовлетворительная. Более или менее стабильное обеспечение касается таких средств антидотной терапии, как атропин, тиосульфат натрия, витамины В<sub>6</sub>, В<sub>1</sub>, К, С, налоксон, нивалин, анексат, сыворотка против змеи гадюки, ацетилцистеин, пеницилламин, активированный уголь, этиловый спирт. Полностью

отсутствуют антициановые антидоты (амилнитрит, нитрит натрия, метиленовый синий, ряд комплексообразователей) и антидоты веществ раздражающего действия.

Результаты исследования позволяют констатировать также различное отношение к проблеме обеспечения антидотами на местном уровне. Выявлены дефицитные для подавляющего числа центров антидоты: аминостигмин, карбоксим, ацизол, унитиол, метиленовый синий, кальций-динатриевая соль ЭДТА, десферал, пеницилламин [25].

Представить полную картину обеспечения антидотами всех медицинских учреждений страны не представляется возможным, тем не менее, определенную информацию дает анализ ежегодных отчетов (Форма № 64) центров отравлений РФ. Так, за 2008–2010 годы полного набора антидотов, рекомендованных к применению приказом Минздрава России от 08.01.2002 № 9, не выявлено ни в одном из токсикологических центров. Обеспеченность отдельными антидотами выглядит следующим образом: 100 % наличие — атропин, пиридоксин, тиамин бромид; 90 %–95 % — витамин С, глюкоза гипертоническая, налоксон, активированный уголь (таблетки); 70 %–80 % — тиоктовая кислота, натрия тиосульфат, сыворотка против яда змеи гадюки, этанол; 50 %–60 % — флюмазенил (анексат), добутамин; 30–50 % — N-ацетилцистеин, десферал, пеницилламин; менее 30 %–15 % — аминостигмин (нивалин),  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ , карбоксим.

Результаты анализа 20 отчетов за 2011 год примерно совпадают с приведенными выше данными: в 90 %–100 % центров имеются активированный уголь, витамин B<sub>1</sub>, витамин B<sub>6</sub>, глюкоза 40 %, аскорбиновая кислота (амп.), атропин (амп.), липоевая кислота (амп.), налоксон, тиосульфат натрия, этиловый спирт; 90 %–50 % центров располагают анексатом, десфералом, N-ацетилцистеином (табл.), добутамином (флак.), сывороткой антитоксической противозмеиной. Такие антидоты, как нивалин, ацизол, унитиол, карбоксим, пеницилламин (купренил), имеются менее чем в 50 % центров.

Наибольший процент наличия показывают лекарственные препараты (витамины, атропин, глюкоза, налоксон, уголь активированный, натрия тиосульфат, цитохром С, этанол, флюмазенил, добутамин), используемые не только в качестве средств антидотной терапии. С учетом того, что нивалин, ацизол, унитиол, карбоксим вполне доступны и актуальны, можно констатировать, что их отсутствие в токсикологических центрах вызвано субъективным фактором — недостаточным вниманием заведующих центрами и руководителей больниц к вопросу обеспечения антидотами.

Можно констатировать, что на протяжении последних десятилетий в РФ сохраняется неудовлетворительное состояние обеспеченности ЛПУ средствами специфической терапии острых отравлений.

Анализ зарубежного опыта обеспечения медицинских учреждений средствами антидотной терапии также, как и в РФ, свидетельствует о неудовлетворительном состоянии дел. Это касается как несогласованности номенклатуры антидотов, так и обеспеченности ими лечебных учреждений (таблица 2.11).

**Таблица 2.11. Характеристика первичных исследований и основные результаты изучения номенклатуры запасов антидотов в ЛПУ [25].**

Страна	Авторы, год исследования	Число антидотов	Число ЛПУ	Ответившие ЛПУ, %*	ЛПУ с достаточным спектром антидотов**	Оценка***
Россия	Лужников Е.А., 2004 [11]	15	19	19 (100%)	2	неуд.
Испания	Noque S. et al., 1998 [40]	27	27	нет данных	нет данных	неуд.
Франция	Lapostolle F. et al., 2001 [44]	37	102	нет данных	26	неуд.
Норвегия	Solheim L. et al., 2002 [39]	–	нет данных	нет данных	нет данных	неуд.
Чехия	Hruby K. et al., 2003 [37]	23	85	46 (54%)	нет данных	неуд.
Тайвань	Ong H. et al., 2000 [41]	20	834	нет данных	нет данных	неуд.
Канада	Bailey B. et al., 2000 [30]	13	112	96 (86%)	нет данных	неуд.
Канада	Juurink et al., 2001 [38]	10	184	179 (97%)	1	неуд.
США	Dart R. et al., 1996 [35]	8	137	108 (79%)	1	неуд.
США	Woolf A. et al., 1997 [45]	14	93	82 (87%)	8	неуд.
Греция	Plataki M. et al., 2001 [42]	12	100	68 (68%)	2	неуд.

Страна	Авторы, год исследования	Число антидотов	Число ЛПУ	Ответившие ЛПУ, %*	ЛПУ с достаточным спектром антидотов**	Оценка***
Польша	Chodorovski Z. et al., 2004 [33]	нет данных	14	нет данных	4	неуд.

Примечание:

\* удельный вес ЛПУ, ответивших на запрос авторов;

\*\* ЛПУ, имеющие (по мнению авторов) достаточный набор антидотов;

\*\*\* качественная оценка результатов, приводимая авторами.

Среди причин неудовлетворительного обеспечения антидотами, в том числе предназначенными для оказания экстренной медицинской помощи при массовых химических отравлениях, можно выделить субъективные и объективные.

К первым следует отнести недооценку лицами, отвечающими за организацию и управление здравоохранением, важности антидотов в системе оказания медицинской помощи при острых отравлениях, а также недостаточное информирование медицинских работников о средствах антидотной терапии. В этой связи характерно полное отсутствие должного внимания к вопросам обеспечения антидотами при аккредитации медицинских учреждений, предназначенных для оказания экстренной помощи при отравлениях.

В качестве объективных причин следует отметить отсутствие достаточного внимания к рассматриваемой проблеме со стороны правительственных органов (Минздрав РФ, Минэкономразвития РФ) с позиции важности централизованного финансирования закупки и ускоренного процесса регистрации новых и закупаемых за рубежом антидотов, а также отсутствие собственного производства ряда важных антидотов (например, амилнитрита, натрия нитрита, метиленовой синьки, флюмазенила).

Цена антидотов традиционно учитывается как важный фактор в объеме госпитальных фармацевтических закупок. Высокая стоимость ряда антидотов, редкое использование при ограниченных сроках их хранения во многом является причиной неудовлетворительного состояния обеспеченности ЛПУ средствами антидотной терапии. Например, стоимость лечения острых отравлений в течение 8 часов составляет (в долларах США): глюкагоном — 7875,0; фомепизолом — 1364,85; пиридоксином — 899,2; гидроксикобаламином — 812,5; пралидоксимом — 758,66; десфералом — 417,18; антициановым комплектом (амилнитрит, натрия нитрит, натрия

тиосульфат) — 274,56; димеркапролом — 197,74; налоксоном — 131,5; пентацином — 70,0; CaNa<sub>2</sub>-EDTA — 58,03. Однако, несмотря на то, что закупочная цена для ряда антидотов достаточно высокая, ее доля в общем фармацевтическом бюджете госпиталя намного меньше, чем это может показаться на первый взгляд, поскольку антидоты используются не так часто и не в таких количествах по сравнению с препаратами других фармацевтических групп. В соответствии со средней оптовой ценой максимальная стоимость всех антидотов, включенных в рекомендуемые перечни, для лечения минимального количества пациентов составляет приблизительно \$70000 при лечении в течение 8 часов и \$90000 при продолжительности лечения 24 часа. Следует отметить, что в реальных условиях многие лечебные учреждения США имеют закупочные соглашения с фармацевтическими фирмами, которые позволяют затем закупать препараты (антидоты) по цене ниже средней оптовой.

Анализ возможных направлений решения проблемы обеспечения антидотами свидетельствует, что особенности формирования неснижаемых запасов антидотов для медицинских учреждений (помимо особенностей фармакологического действия антидотов, выраженности их защитного эффекта, безопасности, формы применения, длительности курса лечения и пр.) во многом должны быть обусловлены сроками назначения антидотов.

Как уже отмечалось, в соответствии с рекомендациями МПХБ ВОЗ, антидоты по срочности применения дифференцируют на группы «А», «В» и «С». Отнесение тех или иных антидотов к группам с учетом экстренности оказания медицинской помощи представляет определенную проблему, так как мнения специалистов по этому вопросу достаточно противоречивы.

Так, в 2005 году, в рамках XXV Конгресса Европейской ассоциации токсикологических центров и клинических токсикологов, на семинаре, который касался обеспечения антидотами, был заслушан доклад «Доступность антидотов в Европейских программах здравоохранения: поиск лучшей организационной модели». В докладе были представлены обобщенные результаты анкетирования 8 европейских токсикологических центров об использовании антидотов, включая мнения о срочности их применения [32]. Результаты опроса (рисунок 2.1) отражали личное мнение специалистов-токсикологов, поскольку какого-либо теоретического обоснования опросный лист не требовал.

Другие эксперты, в частности авторы отечественного практического пособия для врачей «Современные принципы антидотной терапии острых отравлений» [26],

рекомендуют следующее распределение антидотов по группам срочности: к группе «А» отнесены атропин, реактиваторы холинэстеразы, амилнитрит и нитрит натрия, 4-диметил-аминофенол, изопреналин и другие симпатомиметики, бета-адреноблокаторы, налоксон, кислород, пиридоксин, этанол; к группе «В» — ацетилцистеин, тиоктовая (липоевая) кислота, димеркапрол, десферал, унитиол; к группе «С» — тетрацин кальция, витамин К (фитоменадион), сукцимер металлов. Особое место, по их мнению, занимает активированный уголь, который необходимо применять как можно раньше от начала отравления (таким образом, есть основания для включения его в группу «А»), однако при соответствующих показаниях (токсикогенная стадия отравления) он может использоваться и через 2–6 часов.

С учетом перечня антидотов, рекомендованных для включения в резерв (неснижаемый запас) медицинских формирований для обеспечения мероприятий, направленных на ликвидацию медико-санитарных последствий ЧС химической природы, по срочности применения к группе «А» отнесены: атропин, аминостигмин (нивалин), амилнитрит, карбоксим, кислород, метиленовый синий, натрия тиосульфат, натрия нитрит, налоксон, 4-диметил-аминофенол, пеликсим, пиридоксин, уголь активированный, ацизол; к группе «В» — десферал, унитиол, ферроцин, пентацин, этанол; к группе «С» — пеницилламин [13].

С точки зрения подходов к решению проблемы рационального обеспечения медицинских учреждений антидотами представляет интерес работа, проведенная Американской коллегией врачей неотложной помощи (American College of Emergency Physicians — ACEP) по выработке соответствующих рекомендаций, и опубликованная под названием «Совместные методические рекомендации специалистов по созданию запаса антидотов в больницах скорой помощи» [43]. Для выработки совместных методических рекомендаций ACEP была организована группа экспертов из 63 человек, которая включала клинических токсикологов и фармакологов, представителей служб неотложной помощи и больничных аптек, руководителей токсикологических центров и органов здравоохранения.

Рекомендации разрабатывались в два этапа:

— на первом этапе были обработаны данные медицинской литературы и сформированы основанные на доказательной базе резюме для каждого рассматриваемого антидота;

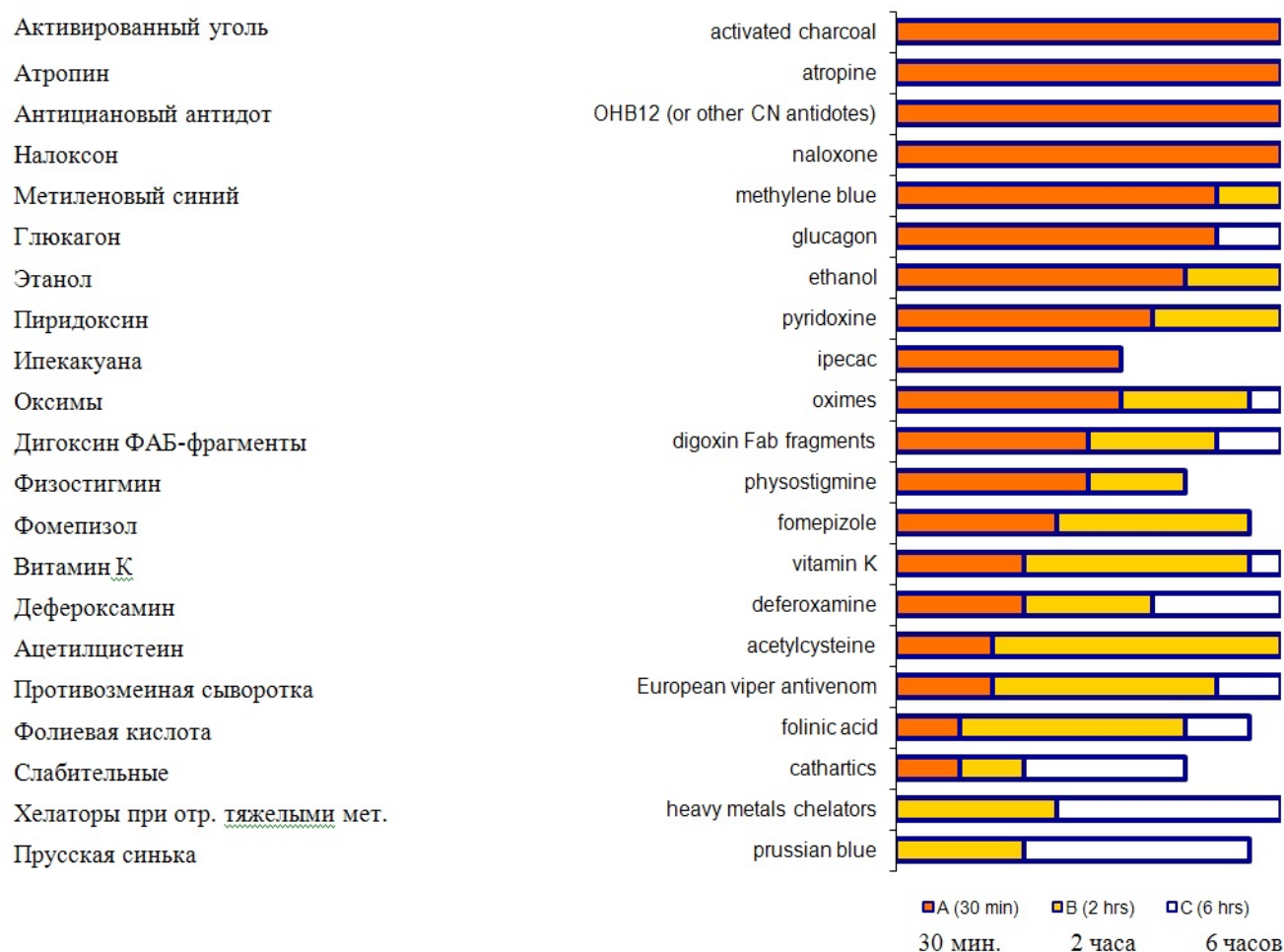


Рисунок 2.1. Распределение антидотов по срочности их применения при отравлениях [32]

— на втором этапе резюме оценивались независимым рецензентом, который представлял свои рекомендации по формированию окончательного перечня антидотов для использования при лечении отравлений.

Эксперт, рассматривая резюме по каждому представленному антидоту, отвечал на следующие вопросы: эффективен антидот или нет; превосходит ли медицинская польза антидота риск от его использования?

Если по первым двум вопросам достигался консенсус, эксперт должен был ответить на дополнительные вопросы: является ли время введения антидота после отравления важным фактором его использования (антидот должен быть использован немедленно по прибытии пациента в отделение критической медицины или антидот должен быть доступен для введения в течение 1 часа после принятия решения о его

использовании); какое количество пациентов может получить помощь; какое количество антидота потребуется для лечения одного пациента весом 100 кг?

Для достижения консенсуса использовался итеративный подход. При положительном голосовании по первым двум вопросам антидот рекомендовался для включения в обязательный перечень. Дополнительные вопросы предназначались для определения количества антидота в резерве и места его хранения. Каждый эксперт мог голосовать со следующими формулировками: согласен, не согласен, категорически не согласен. Если после повторных голосований оставались эксперты с категорическим несогласием, по обсуждаемому антидоту принималось решение «консенсус не достигнут». Эксперты указывали, что в ряде случаев возможно альтернативное использование антидотов, например этанола и фомепизола, набора антициановых антидотов (амилнитрит, натрия нитрит, натрия тиосульфат) и гидроксикобаламина.

В результате проведенной работы было рекомендовано включить в перечень следующие антидоты (таблица 2.12).

**Таблица 2.12. Рекомендации по созданию запаса антидотов  
для оказания экстренной помощи больным [43]**

Наименование антидота	Необходимость создания запаса	Применение в первый час	Применяется немедленно
Ацетилцистеин	да	да	нет
Атропина сульфат	да	да	да
Кальция хлорид	да	да	да
Кальция глюконат	да	да	да
CaNa <sub>2</sub> EDTA	да	нет	нет
кальция тринатрия пентетат (DPTA)	да	нет	нет
Антидоты цианидов*	да	да	да
Гидроксикобаламин	да	да	да
Дефероксамин	да	да	нет
димеркапрол (DMPS)	да	да	нет
Глюкагон	да	да	да

Наименование антидота	Необходимость создания запаса	Применение в первый час	Применяется немедленно
Метиленовый синий	да	да	да
Налоксон	да	да	да
Физостигмин	да	да	да
Калий йодистый	да	да	нет
Пралидоксим	да	да	да
Пиридоксин	да	да	да
Прусская синька	нет единого мнения	нет единого мнения	нет единого мнения
Фомепизол	да	да	нет
Натрия бикарбонат	да	да	да
Флюмазенил	да	да	да
Этанол	да	да	нет

\* Антидоты цианидов (укладка) – амилнитрит, натрия нитрит, натрия тиосульфат

Одним из важных вопросов, который приходится решать при создании запаса антидотов для медицинского учреждения, предназначенного для оказания экстренной помощи при химических отравлениях, является определение оптимального количества этих лекарственных средств. Основной принцип расчета сводится к определению количества антидота, необходимого для лечения одного условного пациента не более чем в течение 24 часов, с учетом некоторого среднего веса (70–100 кг). Суточная доза антидота может быть использована в качестве расчетной величины при определении объема запаса того или иного антидота. В дальнейшем в течение суток при наличии соответствующих показаний можно будет доставить дополнительное количество доз антидотов из резервных запасов.

Однако авторы рассматриваемых рекомендаций, в отличие от аналогичной работы 2000 года [34], не приводят объем резервов антидотов (абсолютное количество в единицах измерения), который необходимо иметь госпиталю на случай возникновения ЧС, а ограничиваются как раз средней дозой, необходимой для лечения пациента в течение 8 и 24 часов (таблица 2.13). Объясняется это следующим образом: в общих рекомендациях достаточно определить номенклатуру (число наименований) антидо-

тов для создания резерва. Количество антидотов (в единицах измерения), необходимых для хранения, должно определяться в каждом госпитале на основе определения так называемого риска уязвимости.

По мнению комиссии по аккредитации госпиталей США определение риска уязвимости представляет собой процесс идентификации прямых и опосредованных последствий ЧС, определяющих требования к медицинской службе госпиталя по организации мероприятий, направленных на ликвидацию последствий ЧС.

Таблица 2.13. Рекомендации по среднему количеству антидота для лечения 1 пациента весом до 100 кг\* [43]

Наименование антидота	Доза для лечения в течение 8 час.	Доза для лечения в течение 24 час.
Ацетилцистеин	28 г	56 г
Атропина сульфат	45 мг	165 мг
Кальция хлорид	10 г	10 г
Кальция глюконат	30 г	30 г
CaNa <sub>2</sub> EDTA	0,75 г	2,25 г
<b>Кальция тринатрия пентетат (DPTA)</b>	1 г	1 г
Антидоты цианидов	1 комплект	1 комплект
Дефероксамин	12 г	36 г
<b>Димеркапрол (DMPS)</b>	500 мг	1,5 г
Флюмазенил	6 мг	12 мг
Метиленовый синий	400 мг	600 мг
<b>Налоксон г/х</b>	20 мг	40 мг
Физостигмин (нивалин)	4 мг	4 мг
Калий йодистый	130 мг	130 мг
Пралидоксим хлорид	7 г	18 г
<b>Пиридоксина г/х</b>	8 г	24 г
Ферроцин (прусская синька)	Нет единого мнения	Нет единого мнения
Натрия бикарбонат	63 г	84 г
Фомепизол	1,5 г	4,5 г
Этанол	180 г	360 г

\* Приведенные расчетные дозы антидотов для лечения 1 пораженного близки рекомендациям других экспертов (табл.2.14–2.15)

Представленные в таблице 2.13 данные согласуются с рекомендациями, разработанными другими экспертами (таблицы 2.14–2.15).

**Таблица 2.14. Рекомендации по созданию запаса антидотов для лечения пациента среднего веса до 70 кг в течение 24 часов [50]**

Наименование антидота	Показания для использования	Рекомендуемое количество
Ацетилцистеин	Ацетаминофен	20% р-р п/о — 7 x 30 мл; 20% р-р в/в — 4 x 30 мл
Атропин	Брадиаритимии, антихолинэстеразные яды	1 г
Кальций динатриевая соль ЭДТА	Свинец, медь, цинк, кобальт, кадмий	18 амп. по 5 мл, 200 мг/мл
Кальция глюконат 10%	Фтористоводородная к-та, блокаторы кальциевых каналов	20–30 амп. по 1 г
Десферал	Железо	12 амп. по 500 мг
Диазепам	Судороги, выраженное возбуждение, психостимуляторы	20 мг парентерально
Дигоксин-специфические антитела	Сердечные гликозиды	15–20 амп.
Димеркапрол/БАЛ	Мышьяк, свинец, ртуть	6 амп. по 3 мл, 100 мг/мл
Флюмазенил	Бензодиазепины	10 амп. по 10 мл, 0,1 мг/мл
Фолиевая кислота	Метанол	6 амп. по 10 мл, 5 мг/мл
Фомепизол	Этиленгликоль, метанол	4 амп. по 1,5 мл, 1 г/мл
Глюкагон	Бета-блокаторы, антагонисты кальциевых каналов	100 мг (100 упаковок по 1 дозе в каждой)
Гидроксикобаламин (Суапokit™)	Цианиды	15 г (3 упаковки)
Метиленовый синий 1%	Метгемоглобинемия	5 амп. по 10 мл, 10 мг/мл
Налоксон	Опиоиды	3 амп. по 10 мл, 1 мг/мл
Физостигмин	Антихолинэргический синдром	10 амп. по 2 мл, 1 мг/мл
Фитонадион/Витамин К1	Антикоагулянты, родентициды	10 амп. по 1 мл, 10 мг/мл; 20 x 5 мг, таблетки
Пралидоксим/2-ПАМ	Ингибиторы холинэстеразы (ФОС/ карбаматы)	12 амп. по 1 г
Пиридоксин/Витамин В6	Изониазид	7 амп. по 30 мл, 100 мг/мл
Сукцимер/DMSA	Мышьяк, свинец, ртуть	21 капсула по 100 мг
Натрия бикарбонат	Салицилаты, метаболический ацидоз	10 амп. (~500 mEq)

Таблица 2.15. Приблизительный расчет запаса антидотов

(из расчета максимальной дозы для пациента массой до 70 кг в течение 24 часов) [52]

Антидот	Показания	Стандарт запаса	Примечания
N-ацетилцистеин 20%	Ацетаминофен	7 амп. по 30 мл	Разводить в соотн. 3:1
Комплект антициановых антидотов	Цианиды и цианогенные гликозиды	2 комплекта (или гидроксикобаламин)	Тиосульфат можно вводить отдельно
Дефероксамин для инъекций по 500 мг	Железо	12 амп.	
Димеркапрол (BAL)	Мышьяк, ртуть, свинец	6 амп. по 3 мл, 100 мг/мл	
ДТРА-кальция пентетат	Радиоактивный плутоний, америций, кюрий	1 амп. по 1 г	Также хранится в Национальном стратегическом резерве под надзором отдела национальной безопасности
ДТРА-цинка пентетат	Радиоактивный плутоний, америций, кюрий	1 амп. по 1 г	
Этанол 10% в 5%-м р-ре дексаметазона	Этиленгликоль и метанол	3 фл. по 1000 мл	
4-метилпиразол, 1 г/мл, Антисол	Этиленгликоль и метанол	4 амп. по 1,5 мл (1 блок)	Производитель забирает просроченный запас
Глюкагон	β-блокаторы и антагонисты кальция	10 амп. по 1 мг	
Гидроксикобаламин (по 5 г на укладку)	Цианиды	3 укладки по 5 г	Может использоваться вместо антицианового комплекта и с добавлением натрия тиосульфата
Метиленовый синий	Метгемоглобинообразователи	5 амп. по 10 мл, 10 мг/мл	
Налоксон	Опиаты	10 амп. по 1 мг/мл в 10 мл	или 20 амп. по 0,4 мг/2 мл
Физостигминсалицилат	Антихолинергики	10 амп. по 2 мл, 1 мг/мл	Вводить медленно, титруя дозами по 0,5 мг

Антидот	Показания	Стандарт запаса	Примечания
Фитонадион (витамин К-1)	Антикоагулянты (кумарин и родентициды)	10 амп. по 1 мл, 10 мг/мл	
Пралидоксим хлорид	ФОС и карбаматные пестициды	12 амп. по 20 мл, 50 мг/ мл	Также хранится в Национальном стратегическом резерве под надзором отдела национальной безопасности
Прусская синька	Радиоактивный цезий и таллий, не радиоактивный таллий	2 пакета — 30 капсул по 500 мг	
Пиридоксин	Изониазид	5 г	
Сукцимер (DMSA)	Pb, Hg, As	20 капсул по 100 мг	

Анализ «риска уязвимости» в случае химических воздействий (бытовые и производственные отравления, передозировки, укусы ядовитых животных и т.д.) позволяет определить потребность в необходимых медикаментах, в том числе и в антидотах. Авторы рассматривают следующие варианты факторов риска и их возможных источников:

а) Характеристики региона, обслуживаемого госпиталем (промышленные предприятия, местные обычаи, виды деятельности жителей, местная флора и фауна), определяет потенциальную потребность в конкретных антидотах.

б) Возможность поступления пациентов из других регионов.

в) Исторические традиции или существующий опыт (использование цианидов как суицидных агентов, непрофессиональные ловцы змей, пожары в старых жилых районах или на предприятиях, не имеющих технических противопожарных средств).

г) Ожидаемый объем оказываемой помощи в зависимости от характеристики обслуживаемого региона.

д) Ожидаемое время пополнения резервов антидотов: время пополнения резервов существенно варьируется для госпиталей различного предназначения. Госпитали, оказавшие помощь и направившие пострадавших в другие учреждения, должны иметь резервы антидотов на период оказания помощи. Госпитали, осуществляющие

дальнейшее лечение, должны иметь резервы антидотов на ожидаемую продолжительность лечения или до пополнения резервов из других госпиталей.

Предлагаемые рекомендации для госпиталей США не являются строго обязательными. Номенклатура антидотов может меняться в связи с появлением новых видов отравлений, развитием других медицинских технологий. Кроме того, каждый госпиталь в зависимости от количества койко-мест, специализации, географического положения может вносить соответствующие коррективы в номенклатуру и объем используемых антидотов [36]. В то же время использование соответствующих рекомендаций в комбинации с определением риска уязвимости позволяет госпиталю обеспечивать адекватное лечение пациентов. По данным центра США по контролю за ядами специфические антидоты в 2006 году использовались 80 тысяч раз [31].

Зарубежный опыт свидетельствует о перспективности использования смешанного подхода к формированию запасов антидотов. Так, в США формирование запасов антидотов на случай ЧС возложено на министерство внутренней безопасности. Первичная ответственность за ликвидацию последствий ЧС возложена на местные и региональные органы власти и органы здравоохранения.

Для решения стоящей проблемы в США на правительственном уровне в рамках проекта по созданию наборов химических пакетов (chem-packs) формируется запас антидотов (National Pharmaceutical Stockpile) с закрытым резервированием из расчета на 1000 пострадавших. Этот резерв территориально располагается в таком порядке, чтобы быть экстренно доступным (время доставки средств медицинской защиты в любую точку страны не должно превышать 12 часов) для любого медицинского учреждения страны [48]. Помимо средств медицинской защиты, в составе национального стратегического запаса лекарственных препаратов и средств медицинской защиты имеются запасы медицинских препаратов второй очереди, размещенные в хранилищах фирм-производителей. В случае нехватки антидотов первой очереди, размещенных в хранилищах национального стратегического запаса, по заявке федеральных органов власти в течение 24–36 часов с момента возникновения ЧС фирмы выполняют срочную допоставку необходимых препаратов.

Процедура доступа служб здравоохранения каждого штата к указанным запасам регламентируется планом, разработанным с учетом особенностей организации мероприятий по ликвидации ЧС в конкретном регионе. Вместе с тем актуализируется [33, 44] проблема

оказания антидотной помощи в удаленных медицинских учреждениях сельскохозяйственных районов США за счет создания децентрализованных запасов антидотных средств. О серьезности вопроса адекватности номенклатуры оснащенности ЛПУ антидотами, в частности, свидетельствует сообщение А. Томассони (A. J. Tomassoni) и К. Симон (K. E. Simone) [44], в котором анализируется случай массового отравления мышьяком в отдаленном регионе штата США. При решении стоящей проблемы соответствующие службы были вынуждены экстренно формировать оперативный запас хелаторов, задействовав при этом все возможные способы доставки антидотов (от вертолета до курьеров) на догоспитальный этап медицинской помощи. Создаваемая система децентрализованных резервов антидотных средств в США требует серьезных затрат (только создание комплектов антидотных средств потребовало затрат в размере 56 млн долларов, а их распределение по стране обошлось дополнительно в 34 млн долларов). С подобным подходом организации резервов антидотных препаратов перекликается опыт формирования в Пекине аварийного резерва антидотных средств на период проведения Олимпийских игр (2008 г.).

Анализ зарубежной информации об организации системы антидотного обеспечения свидетельствует, что ведущими специалистами в области токсикологии (научными работниками, клиницистами, специалистами в области ЧС и представителями менеджмента) проводится целенаправленная работа по обоснованию подходов к обеспечению лечебных учреждений антидотами, определению номенклатуры и объемов их резервов для использования при возникновении ЧС химической природы.

В заключение обзора научной информации об организации системы антидотной терапии отравлений ТХВ следует отметить, что при всей важности проблемы поддержания готовности медицинских и спасательных служб на случай острого массового химического отравления вопрос достаточного обеспечения антидотами относится к одному из наиболее сложных в плане реализации. В различных странах он решается в зависимости от особенностей организации здравоохранения, системы оказания экстренной медицинской помощи, а также от финансовых возможностей. Тем не менее, отмечается общность в попытке решения этой проблемы исходя из причин, ее обуславливающих.

Возможные пути решения данной проблемы находятся в двух плоскостях: оперативной, нацеленной на обеспечение своевременного проведения антидотной терапии при спорадических (одиночных) отравлениях на производстве и в быту, и стратегической, направленной на организацию оказания антидотной терапии при групповых (и массовых) поражениях

в условиях возникновения ЧС химической природы. Если оперативная сторона имеет относительно сформированный характер решения, обусловленный, прежде всего, сложившимися особенностями условий жизнедеятельности населения, то стратегическая составляющая требует всестороннего учета более широкого перечня вопросов, связанных с определением номенклатуры, оценкой потребности и механизмов истребования антидотных средств, стоимостного определения формирования необходимого резерва, учитывающего рациональное использование, режимы хранения, сроки освежения, утилизацию антидотов и др.

Данные проведенного анализа свидетельствуют о перспективности использования смешанного (с элементами децентрализации на основе жесткого централизованного регулирования) подхода к формированию стратегических запасов антидотов на случай ЧС. Экономически целесообразным является оснащение антидотами лечебных учреждений с учетом необходимости дифференцированного подхода к экстренности их применения, возможности доставки при необходимости из мест хранения для обеспечения медицинских формирований в кратчайшие сроки.

Исходя из анализа сложившегося положения по обеспеченности медицинских учреждений РФ средствами антидотной терапии, ее оптимизацию следует рассматривать с позиций федерального и муниципального уровней.

При решении проблемы на федеральном уровне в первую очередь необходимо:

а) Рассматривать систему обеспечения ЛПУ средствами антидотной терапии как задачу государственной важности, направленную на обеспечение химической безопасности страны. Для этого на уровне Правительства РФ необходимо принять решение о госзаказе (и, соответственно, об определении фармацевтических предприятий-производителей антидотов в России) и о целевом выделении средств из госбюджета на финансирование производства, приобретение за рубежом антидотов, производство которых отсутствует в РФ, и на распределение антидотов по территориям субъектов РФ.

б) Упростить процесс регистрации антидотов и способствовать снижению закупочных цен на них за счет прямых поставок в медицинские организации от производителей отечественных антидотов и представительств зарубежных компаний.

в) Рассмотреть возможность обеспечения отдельными антидотами (наиболее важными с точки зрения химической безопасности) медицинских организаций, предполагающих оказание медицинской помощи больным с острыми химическими отравлениями, при их лицензировании.

г) Создать межведомственную комиссию, выполняющую функции координатора вопросов обеспечения ЛПУ средствами антидотной терапии.

Решение проблемы на муниципальном уровне должно предусматривать, в частности:

а) Систематическое изучение особенностей эпидемиологии острых химических отравлений и факторов риска возникновения ЧС химической этиологии на конкретной территории для уточнения номенклатуры антидотов и объема их запасов.

б) Определение учреждения (места) хранения резерва антидотов, обеспечивающего возможность беспрепятственного снабжения средствами антидотной терапии в случае возникновения ЧС химической этиологии.

в) Обязательное включение в стандарты медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапах перечня необходимых антидотов.

г) Повышение информированности и качества знаний об антидотной терапии острых химических отравлений медицинских работников, в функции которых входит оказание медицинской помощи при данном виде патологии.

### **2.3. Состояние производственной базы антидотов в Российской Федерации и сведения об их доступности на фармацевтическом рынке**

В бывшем СССР с середины 50-х и до конца 90-х годов прошлого века была создана и эффективно функционировала система разработки и внедрения в медицинскую практику антидотов высокотоксичных химических веществ, прежде всего ОВ. При этом НИР и ОКР по созданию антидотов, разработке их лекарственных форм и дальнейшему промышленному освоению велись под контролем и при поддержке государства. В качестве государственных заказчиков выступали МО СССР, МЗ СССР, ГО СССР и другие ведомства.

В проводимых НИОКР участвовали разработчики и производители — фармацевтические предприятия из разных республик Советского Союза. Большое значение придавалось научным исследованиям, при этом с целью практической реализации теоретических и экспериментальных работ была создана уникальная система, позволявшая в пределах нескольких относительно небольших учреждений создавать новые антидоты, начиная от синтеза соединения, установления его биологической активности, проведения доклинических исследований до разработки лекарственной формы и принятия на снабжение медицинскими службами различных ведомств.

В начале 1990-х годов в связи с прекращением существования СССР разработка средств медицинской защиты от высокотоксичных химических веществ оказалась неостребованной основным ее заказчиком — государством. Однако уже к началу 2000-х годов стало ясно, что совершенствование средств медицинской защиты и поиск эффективных и безопасных антидотов высокотоксичных химических веществ остается актуальной задачей, особенно в связи с развертыванием работ по уничтожению ХО и возможностью использования токсичных химических веществ, включая ОВ, с террористическими и криминальными целями.

Анализ научной литературы свидетельствует, что работы по созданию за рубежом новых антидотов не прекращались и особенно активизировались после известных террористических актов, совершенных в США 11 сентября 2001 года. Возобновление этого направления работ в России столкнулось с рядом проблем.

Во-первых, в бывшем СССР НИР и ОКР по созданию антидотов, разработке их лекарственных форм и дальнейшему промышленному освоению велись комплексно, часто с участием разработчиков из разных союзных республик. С распадом СССР эти связи прекратились, что привело к утрате ряда производств (в частности, дипироксима, антициана и пр.) и необходимости искать соответствующие предприятия на территории РФ для восстановления нарушенной технологической цепочки.

Во-вторых, в силу изменения формы собственности, фармацевтическим предприятиям стало невыгодно выпускать антидоты, поскольку они не могли компенсировать расходы на их производство из-за ограниченного спроса на них по сравнению с другими классами лекарственных препаратов.

Это привело к тому, что к середине 90-х годов в стране сложилась ситуация, когда было прекращено производство и поставки антидотов-цианидов, раздражающих веществ; не выпускались реактиваторы холинэстеразы, антидоты первой помощи при поражении ФОВ. В решении Коллегии Минздрава России «Медицинские проблемы химической безопасности России» от 14 сентября 1999 года указывалось: «Серьезной проблемой является неудовлетворительное обеспечение средствами антидотной терапии лечебно-профилактических учреждений, а также средствами для оказания помощи населению при чрезвычайных ситуациях».

В целях преодоления сложившейся ситуации были активизированы НИР и НИОКР и к 2002 году было завершено внедрение оригинального высоко-

эффективного реактиватора холинэстеразы карбоксима для лечения отравлений ФОС и ФОВ. Были утверждены Фармакопейные статьи и получены регистрационные удостоверения на субстанцию и лекарственную форму препарата. Карбоксим был разрешен для медицинского применения и промышленного выпуска, что явилось особенно актуальным, поскольку на тот период реактиваторы холинэстеразы в РФ не производились.

В 2003 году были завершены работы, начатые в 80-х годах прошлого столетия по разработке и внедрению в медицинскую практику антидота само- и взаимопомощи (Пеликсима), применяемого при отравлениях ФОВ.

В ходе выполнения Федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009–2014 годы)» поставлено (или осуществляется постановка) на производство субстанций основных антидотов, ведется модернизация промышленной базы для их производства, осуществляется разработка новых, более эффективных лекарственных средств. Однако в связи с тем, что большинство существующих средств антидотной терапии относятся к разряду так называемых «сиротских препаратов», производство которых фармацевтическим предприятиям экономически не выгодно, сохраняются определенные трудности в обеспечении учреждений здравоохранения антидотами, рекомендованными нормативными актами к применению в клинической практике.

Данные, характеризующие состояние и ближайшие перспективы производства основных отечественных антидотов, предназначенных для оказания медицинской помощи при ЧС химической природы, представлены в таблице 2.16.

Таким образом, на сегодняшний день в РФ поставлено (или осуществляется постановка) на производство субстанций основных антидотов, ведется модернизация промышленной базы для их производства, осуществляется разработка новых, более эффективных лекарственных средств. Однако в связи с тем, что большинство существующих антидотных средств относятся к разряду так называемых сиротских препаратов, производство которых фармацевтическим предприятиям экономически не выгодно, сохраняются определенные трудности в обеспечении учреждений здравоохранения антидотами, рекомендованными нормативными актами к применению в клинической практике.

Таблица 2.16. Состояние и перспективы развития производственной базы антидотов в РФ\*

Поражающие факторы	Антидоты	Наличие производства
Выпускаемая продукция		
Фосфорорганические соединения	Атропина сульфат (0,1% р-р, 1 мл в амп.)	ФГУП «Московский эндокринный завод», ОАО «Дальхимфарм» и пр.
	Карбоксим (15% р-р, 1 мл в амп.)	ФГУП НПЦ «Фармзащита»
	Пеликсим (р-р по 1 мл в шприц-тюбике)	ФГУП «Московский эндокринный завод»
Синильная кислота и ее производные	Натрия тиосульфат (30% р-р, 10 мл в амп.)	ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко»
Мышьяксодержащие соединения, ртуть	Унитиол (5% р-р, 5 мл в амп.)	ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко», ЗАО «Бинергия» и пр.
Тяжелые металлы	Пентацин (5% р-р, 5 мл в амп.)	ФГУП НПЦ «Фармзащита»
Таллий	Ферроцин (табл. по 0,5 г)	ФГУП НПЦ «Фармзащита»
Оксид углерода и продукты горения	Ацизол (6% р-р, 1 мл в амп., капсулы по 120 мг)	ФГУ «Рос. кардиол. НПЦ» по заказу ОАО «НИЖФАРМ»
Опиоиды	Налоксон (0,04% р-р, 1 мл в амп.)	ФГУП «Московский эндокринный завод»
Гидразин	Пиридоксина гидрохлорид (5% р-р, 1 мл в амп.)	ОАО «Дальхимфарм», ОАО «Биосинтез», ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко»
Разработка антидотов		
Вещества раздражающего действия	Комплект «Алмаз» (4% р-р лидокаина – спрей для наружного применения)	ФГУП НПЦ «Фармзащита» (стадия регистрации)
	Педифен 0,25% (спрей для интраконъюнктивного введения)	ФГУП НПЦ «Фармзащита» (стадия регистрации)
Атропиноподобные вещества	Аминостигмин (0,1% р-р, 1 мл в амп.)**	ФГУП НПЦ «Фармзащита» (стадия регистрации)
Хлорированные углеводороды, бромистый метил, паракват, нитрил и др.	Ацетилцистеин (10% р-р, 2 мл в амп.)	ФГУП НПЦ «Фармзащита» (стадия регистрации)

Поражающие факторы	Антидоты	Наличие производства
Фосфорорганические соединения	Пентифин (0,5% р-р, 1 мл в амп.)	ФГУП НПЦ «Фармзащита» (подготовлен к клиническим испытаниям)
Синильная кислота и ее производные	Антициан (Диметиламинофенол)** (10% р-р, 2 мл в амп.)	ФГУП НПЦ «Фармзащита» (подготовлен к клиническим испытаниям)
	Кобальт-ЭДТА (%1,5 р-р, 10 мл в амп.)	ФГУП НПЦ «Фармзащита» (освоено опытное производство)
Синильная кислота и ее производные	Пероральный антидот на основе дигидрат динатриевой соли 2-оксопентадионовой кислоты (в табл.)	ФГУП НПЦ «Фармзащита» (разработан лабораторный регламент)

\*Здесь приведены российские производители антидотов, рекомендуемых для лечения острых отравлений в условиях ЧС химической природы.

\*\*Антидоты, ранее производившиеся в СССР.

С целью оценки потенциальной возможности приобретения антидотов медицинскими учреждениями (с позиций их наличия на фармацевтическом рынке) был проведен анализ Государственного реестра лекарственных средств [46] и интерактивный опрос ведущих зарубежных производителей антидотов, не зарегистрированных в России. В процессе информационной проработки данного вопроса были также направлены запросы через интернет-систему intox-general МПХБ ВОЗ на сайте [www.ccohs.ca](http://www.ccohs.ca) о производителях или поставщиках, отсутствующих на рынке антидотов.

Оценивались данные, касающиеся следующих препаратов: Амилнитрит, Аминостигмин (Нивалин), Аскорбиновая кислота, Атропин, Ацетилцистеин, Ацизол, Бензилпенициллин, Витамин К<sub>1</sub>, Гексацианоферрат калия (Ферроцин), Гидроксикобаламин, Глюкагон, Глюкоза гипертоническая (40 % р-р), Глюконат или другие растворимые соли кальция, Дефероксамин, 4-диметиламинофенол (4-ДМАФ), Динатриевая соль этилендиаминтетраацетата кальция (CaNa<sub>2</sub>-EDTA), Карбоксим, Метилтионинхлорид (Метиленовый синий), 4-метилпиразол (Фомепизол), Налоксон, Нитрит натрия, Пеликсим, Пеницилламин, Пентетовая кислота (Пентацин, ДТРА), Пиридоксин, Протамин сульфат, Силибинин, Сукцимер (ДМЯК), Тиосульфат натрия, Уголь активированный, Унитиол (DMPS), Флумазенил, Этанол, Этилендиаминтетраацетат кобальта (Co-ЭДТА).

Информационные данные о состоянии производства основных лекарственных средств, используемых в качестве антидотов, по состоянию на сентябрь 2012 года представлены в Приложении 5.

Сведения, касающиеся наличия антидотов, включенных в приказы Минздрава и Минздравсоцразвития России (№ 9 от 08.01.2002, № 1037 от 09.09.2011), приведены в таблице 2.17.

**Таблица 2.17. Номенклатура антидотов, включенных в приказы Минздрава и Минздравсоцразвития России (№ 9 от 08.01.2002, № 1037 от 09.09.2011) и данные об их наличии на фармацевтическом рынке**

Наименование антидота	Информация о наличии в РФ*	Примечания**
Амилнитрит	отсутствует	Производится в Тайланде (фирма Queen Saovabha Memorial Institute). ПАО «Шосткинский завод химических реактивов» (Украина) готов рассмотреть вопрос производства и поставки в Россию пентилнитрита в ампулах по 5 мл (4,4 г) для оснащения аптек самопомощи. ФГУ «ГИК и МП» готов предоставить соответствующую нормативно-техническую документацию и принять участие в налаживании технологического процесса производства амилнитрита.
Атропина сульфат 0,1% р-р	имеется	
Аминостигмин	отсутствует	ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России (стадия регистрации)
Ацетилцистеин 10% р-р, порошок	имеется	
Ацизол 6% р-р, ампулы, капсулы	имеется	
Галантамин (Нивалин) 0,5% р-р	имеется	
Глюкагон	имеется	
Димеркаптопропансульфонат натрия (Унитиол) 5% р-р	имеется	
Десферал	в РФ не поставляется	ООО «Новартис Фарма» информировала о прекращении поставок в РФ с 2010 г.

Наименование антидота	Информация о наличии в РФ*	Примечания**
Кальций-динатриевая соль ЭДТА	отсутствует	ПАО «Фармак» (Украина) производство препарата прекратило
Карбоксим 15% р-р	имеется	ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России: нарабатывается по заказу
Комплект первой помощи «Алмаз» для наружного применения при поражении средствами раздражающего действия	отсутствует	ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России (стадия регистрации)
Метиленовый синий	отсутствует	Производится в Тайланде (фирма Queen Saovabha Memorial Institute). Фарм. компания Dr. F. Köhler Chemie GmbH (Германия) предлагает толуидиновый синий – аналог отсутствующего в России метиленового синего
Налоксон 0,04% р-р	имеется	
Натрия нитрит	отсутствует	Производится в Тайланде (фирма Queen Saovabha Memorial Institute)
Натрия тиосульфат 30% р-р	имеется	
Пеликсим р-р	имеется	ФГУП «Московский эндокринный завод»: нарабатывается по заказу
Пеницилламин	имеется	
Пентацин 5% р-р	имеется	
Пиридоксина гидрохлорид (Вит. В6 ) 5% р-р	имеется	
Уголь активированный + Алюминия оксид	имеется	
Уголь активированный в порошке или суспензии	отсутствует	Регистрация активированного угля (Carbomix) производства компании Leiras-Medica (Финляндия), применявшегося в России, закончилась в 1996 году. Компания Serb Laboratories предлагает препарат Toxicarb® (порошок во флаконах по 12 г и 50 г) Отечественное производство (ЗАО «Медисорб», Пермь) может быть организовано при наличии коммерческой заявки

Наименование антидота	Информация о наличии в РФ*	Примечания**
Ферроцин табл. по 0,5	имеется	
Флюмазенил (Анексат)	имеется	
Цитохром «С»	имеется	
Этиловый спирт (Этанол) 95% р-р	имеется	
Сыворотка антитоксическая противозмеиная	имеется	
Аскорбиновая кислота 5% р-р в ампулах	имеется	
Глюкоза 40% в ампулах	имеется	
Тиоктовая кислота в р-ре	имеется	
Силибинин	имеется	
Тиамин бромид 5% в ампулах	имеется	

\* По данным Государственного реестра лекарственных средств на 17.08.2012 [46]

\*\* По данным проведенного авторами интерактивного опроса заявленных в Реестре препаратов зарубежных производителей антидотов, не зарегистрированных на территории РФ, и отечественных компаний

Анализ полученных информационных данных свидетельствует об отсутствии в РФ следующих антидотов: амилнитрит, аминостигмин (заменен нивалином), десферал, 4-ДМАФ, кальция динатрия ЭДТА, метиленовый синий, натрия нитрит. Имеются определенные проблемы с активированным углем в форме порошка (или суспензии) для энтерального применения.

Отсутствие производства и закупок ряда антидотов в РФ, высокая стоимость регистрации и закупочных цен ряда импортных препаратов оказывает свое негативное влияние на обеспеченность антидотными препаратами профильных медицинских учреждений. Обеспечение доступности антидотов ЛПУ возможно, как уже отмечалось, лишь на основе государственного финансового регулирования, направленного на поддержку производителей отечественных антидотов и формирование закупок не производящейся в РФ продукции.

## **Список источников**

1. Бадюгин И.С. Экстремальная токсикология / Под ред. Е.А. Лужникова. М., ГЭОТАР-Медиа, 2006. 416 с.
2. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита : Учебник / Под ред. С.А. Куценко. СПб.: Фолиант, 2004. 526 с.
3. Всемирная организация здравоохранения. Руководство по контролю за ядами // Всемирная организация здравоохранения. Международная программа по химической безопасности. М.: Медицина, 1998. 113 с.
4. Гадаскина И.Д., Толоконцев Н.А. Яды — вчера и сегодня: Очерки по истории ядов. Л.: Наука, сер. «От молекулы до организма». 1988. 115 с.
5. Ибрагимова Г.Я. Методологические основы организации фармацевтической помощи пораженным в условиях чрезвычайных ситуаций на территориальном уровне : Автореф. дисс. ...д-ра фарм. наук. Москва, 2007. 50 с.
6. Карасик В.М. Отравления // В кн. Многотомное руководство по внутренним болезням. М.: Медгиз, 1962. Т. 10. С. 7–71.
7. Курашов О.В. Интенсивная терапия острых отравлений. Киев: НМУ, 1998. С. 233.

8. Куценко С.А. Основы токсикологии : Научно-методическое издание. СПб.: Фолиант, 2004. С. 370–394.
9. Куценко С.А. Антидоты. Состояние проблемы, методология и перспективы разработка новых средств // Российский биомедицинский журнал. 2004. Т. 5. С. 96.
10. Лужников Е.А. Острые отравления : Руководство для врачей / Е.А. Лужников, Л.Г. Костомарова. М.: Медицина, 2000. С. 63–64.
11. Лужников Е.А. Современное состояние обеспечения препаратами антидотной терапии центров лечения отравлений в России // Российский биомедицинский журнал Medline.ru. 2004. Т. 5. С. 265–269.
12. Медицинская токсикология : Национальное руководство / Под ред. Е.А. Лужникова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 928 с.
13. Назаров В.Б. К вопросу определения номенклатуры средств антидотной терапии, предназначенных для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций химической природы / В.Б. Назаров, В.Д. Гладких, Ю.Н. Остапенко, В.А. Николаев // В кн. «Состояние и перспективы развития средств медицинской защиты от экстремальных факторов». М., 2012. С. 22–26.
14. Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов. Справочник для врачей / Под ред. Е.А. Лужникова. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 54 с.
15. Оксенгендлер Г.И. Яды и противоядия. Л.: Наука, 1982. 192 с.
16. Остапенко Ю.Н. Современное состояние эпидемиологии острых химических отравлений и токсикологической помощи населению / Ю.Н. Остапен-

ко, Н.Н. Литвинов, П.Г. Рожков и др. // Токсикологический вестник. № 3. 2010. С. 34–37.

17. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 08.01.2002 № 9 «О мерах по совершенствованию организации токсикологической помощи населению РФ».
18. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.03.2003 № 127 «Об утверждении Инструкции по уничтожению наркотических средств и психотропных веществ, входящих в списки II и III Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, дальнейшее использование которых в медицинской практике признано нецелесообразным».
19. Приказ Министерства финансов РФ от 30.12.2008 № 148 (в ред. приказов Минфина РФ от 03.07.2009 № 69 и от 30.12.2009 № 152) «Об утверждении Инструкции по бюджетному учету».
20. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 09.09.2011 № 1037 «О внесении изменений в приложение № 2 к приказу Минздравсоцразвития РФ от 04.04.2006 № 253 «Об утверждении положения о резерве медицинского имущества Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций».
21. Приказ Минздрава России от 12.12.1997 № 330 «О мерах по улучшению учета, хранения, выписывания и использования наркотических средств и психотропных веществ».
22. Приказ Минздрава России от 13.11.1996 № 377 «Об утверждении хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения».

23. Профилактика, клиника, диагностика и лечение острых отравлений в войсках : Методические указания. // ГВМУ МО РФ. М. 2010. 352 с.
24. Руководство по контролю за ядами // ВОЗ. М.: Изд-во «Медицина», 1988. 88 с.
25. Сарманаев С.Х. Особенности состояния и перспективы развития национальных систем обеспечения антидотами / С.Х. Сарманаев, В.Е. Ковалев, Г.П. Простакишин и др. // В кн. «Состояние и перспективы развития средств медицинской защиты от экстремальных факторов». М., 2012. С. 26–37.
26. Современные принципы антидотной терапии острых отравлений : Практическое пособие для врачей. СПб.: Издательский дом «Образование», 2006. 42 с.
27. Тринус Ф.П. Современные проблемы антидотологии : Фармакология и токсикология // Респ. междуведомственный сборник. Вып. 18. Киев: Здоровье, 1983. С. 58–73.
28. Экстремальная токсикология / Под ред. Г.А. Софронова, М.В. Александрова. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. 256 с.
29. Элленхорн М.Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека. Том 1. М. 2003. 1004 с.
30. Bailey B., Bussières J.F. Antidote availability in Quebec hospital pharmacies: impact of N-acetylcysteine and naloxone consumption // Can. J. Clin. Pharmacol. 2000. Vol. 7(4). P. 198–204.
31. Bronstein A.C. 2006 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers. National Poison Data System (NPDS) / A.C. Bronstein, D.A. Spyker, L.R. Catilena et al. // Clin. Toxicol. 2007. Vol. 45. P. 815–917.

32. Butera R. Antidotes availability in European health care facilities: looking for a better organization model // Pavia Poison Center IRCCS Maugeri Foundation and University of Pavia, Italy. Berlin. 2005.
33. Chodorowski Z. Preparedness of Pomeranian Region hospitals for a possible attack with chemical weapons [Article in Polish] / Z. Chodorowski, J. Sein Anand, P. Rutkowski, K. Wnuk // Przegl. Lek. 2004. Vol. 61 (4). P. 359–60.
34. Dart R.C. Combined Evidence-Based Literature Analysis and Consensus Guidelines for Stocking of Emergency Antidotes in the United States / R.C. Dart, L.R. Goldfrank, P.A. Chyka et al. // Annals of Emergency Medicine. 2000. Vol. 36. No. 2. P. 126–132.
35. Insufficient stocking of poisoning antidotes in hospital pharmacies / R.C. Dart, Y. Stark, B. Fulton, J. Koziol-McLain, S.R. Lowenstein // JAMA. 1996. 276. P. 1508–1510.
36. Gorman S.K. Antidote Stocking in British Columbia Hospitals / S.K. Gorman, P.J. Zed, R.A. Purssel et al. // CJEM. 2003. Vol. 5. No. 1. P. 12–17.
37. Hruby K. Availability of antidotes in hospital pharmacies in the Czech Republic [Article in Czech] // Ceska Slov. Farm. 2003. Vol. 52. P. 231–240.
38. Juurlink D.N. Availability of antidotes at acute care hospitals in Ontario / D.N. Juurlink, M.A. McGuigan, T.W. Paton, D.A. Redelmeier // CMAJ. 2001. Vol. 165. P. 27–30.
39. Availability of antidotes in French emergency medical aid units [Article in French] / F. Lapostolle, L. Alayrac, F. Adnet, J.P. Maistre, A. Leseur, C. Lapandry // Presse Med. 2001. Vol. 30. P. 159–162.

40. Availability, use and cost of antidotes in Catalonia [Article in Spanish] / S. Nogué, P. Munné, D. Soy, J. Millá // *Med. Clin. Barc.* 1998. Vol. 110 P. 609–613.
41. Ong H.C. Inadequate stocking of antidotes in Taiwan: is it a serious problem? / H.C. Ong, C.C. Yang, J.F. Deng // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2000. Vol. 38. P. 21–28.
42. Availability of antidotes in hospital pharmacies in Greece / M. Plataki, N. Anatoliotakis, N. Tzanakis, P. Assithianakis, A. Tsatsakis, D. Bouros // *Vet. Hum. Toxicol.* 2001. Vol. 43. P. 103–105.
43. Expert Consensus Guidelines for Stocking of Antidotes in Hospitals That Provide Emergency Care / R.C. Dart, S.W. Borron, E.M. Caravatt et al. // *Annals of Emergency Medicine.* Vol. 54. No. 3. 2009. P. 386–394.
44. Tomassoni A.J., Simone K.E. Development and use of a decentralized antidote stockpile in a rural state : North American Congress of Clinical Toxicology Annual Meeting, Seattle, Wash. Sept. 9–14, 2004 // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2004. Vol. 42. No. 5.
45. Woolf A.D., Chrisanthus K. On-site availability of selected antidotes: results of a survey of Massachusetts hospitals // *Am. J. Emerg. Med.* 1997. Vol. 15. P. 62–66.

Интернет-источники:

46. Государственный реестр лекарственных средств на 17.08.2012. [www.regmed.ru](http://www.regmed.ru)
47. Информационно-справочная программа МПХБ ВОЗ [www.inchem.org/.../antidote/antidote/ant02](http://www.inchem.org/.../antidote/antidote/ant02)
48. Мастроллини П. Распространение антидотов на случай химической атаки // *InoPressa* 22.05.2006. <http://inopressa.ru/print/lastampa/2004/07/15/14:41/terror>

49. Рекомендации по неотложной помощи. [www.mt911.com/site/.../antidote\\_poison.asp](http://www.mt911.com/site/.../antidote_poison.asp)
50. Рекомендации Центра по контролю за отравлениями штата Юта, фармацевтического колледжа университета штата Юта, США. [www.uuhsc.utah.edu/poison/.../antidote.pdf](http://www.uuhsc.utah.edu/poison/.../antidote.pdf)
51. Индийский Национальный токсикологический информационный центр National Poisons Information Centre (NPIC), статья «Establishment of WHO Sponsored National Antidote Bank at NPIC». [www.aiims.edu/aiims/.../npic/poison.htm](http://www.aiims.edu/aiims/.../npic/poison.htm)
52. Kearney T.E. New Antidotes for Poisoning and Overdose. 07.01.2008. <http://69.36.35.38/accp/pccsu/new-antidotes-poisoning-and-overdose?page=0,3>

## **Глава 3**

### ***Антидотная терапия острых отравлений приоритетными токсикантами, способными приводить к групповым и массовым отравлениям***

#### **3.1. Антидотная терапия отравлений антихолинэстеразными веществами**

Известно большое количество нейротропных физиологически активных веществ, опосредующих токсическое действие за счет нарушения каталитической функции холинэстераз (ХЭ) — ферментов из класса гидролаз, специфически гидролизующих холиновые эфиры карбоновых кислот.

В организме млекопитающих имеется три вида холинэстераз, отличающихся функциональным назначением и субстратной специфичностью: синаптическая ацетилхолинэстераза (АХЭ), холинэстераза эритроцитов и сывороточная холинэстераза (БуХЭ). Синаптическая АХЭ осуществляет прерывание передачи нервного импульса от пресинаптической мембраны к постсинаптической мембране нейронов через синаптическую щель (или от мембраны нейрона к скелетным мышцам) путем быстрого гидролиза нейромедиатора — ацетилхолина (АцХ). Функциональное назначение БуХЭ и ХЭ эритроцитов до конца не установлено.

Токсическое действие антихолинэстеразных веществ обусловлено их структурным сходством с естественным субстратом ХЭ — ацетилхолином. Исходя из особенностей химического взаимодействия антихолинэстеразные вещества условно классифицируют на обратимые и необратимые ингибиторы ХЭ. К обратимым ингибиторам относятся многие эфиры карбаминовой кислоты (карбаматы), к необратимым — большинство фосфорорганических соединений.

Основной механизм действия токсикантов рассматриваемой группы связывают с угнетением активности АХЭ, последующим нарушением процесса гидролиза АцХ

и как следствие — перевозбуждением холинергических структур. Схематично патогенез острых отравлений антихолинэстеразными веществами можно представить следующим образом:

- пусковой биохимический механизм — торможение активности АХЭ;
- избирательный физиологический эффект — гиперхолинергический сдвиг;
- неспецифический защитный механизм — токсический стресс;
- лидирующий патогенетический механизм — гипоксия;
- неспецифический патогенетический механизм — формирование постгипоксических дисбалансов гомеостаза и нарушение клеточного метаболизма.

Антихолинэстеразные вещества нашли широкое применение в медицине (лекарственные препараты), сельском хозяйстве (инсектициды), промышленности и быту. Наиболее токсичные представители группы приняты на вооружение армий целого ряда государств (фосфорорганические отравляющие вещества), а также рассматриваются в качестве потенциальных средств химического терроризма (высокотоксичные фторфосфонаты, аналоги циклозарина, карбаматы и пр.).

Несмотря на то, что в последние годы в Российской Федерации наблюдается снижение численности больных с острыми отравлениями антихолинэстеразными веществами, данная патология занимает существенное место в структуре острых отравлений [12].

Основной принцип лечения больных при отравлении антихолинэстеразными веществами заключается в комплексном использовании различных методов выведения яда из организма на фоне проведения этиопатогенетической терапии и при необходимости — реанимационных мероприятий [15]. Специфическое фармакологическое воздействие на патогенез отравлений включает блокаду холинореактивных систем, подавление синтеза и высвобождения АцХ, защиту АХЭ от необратимого ингибирования, ее реактивацию и возмещение [1, 10, 18, 31].

В связи с тем, что антидоты антихолинэстеразных веществ разрабатывались прежде всего применительно к фосфорорганическим отравляющим веществам (ФОВ), особенности антидотной терапии будут рассмотрены на примере этой группы химических соединений.

Принципы антидотной терапии и профилактики отравлений ФОВ представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Основные принципы антидотной терапии и профилактики отравлений ФОВ

Принцип действия	Препараты
Защита холинорецепторов от действия высоких концентраций ацетилхолина	Атропин, бенактизин и другие холинолитики, действующие на М- и Н-холинорецепторы и купирующие перевозбуждение холинергических отделов нервной системы
Реактивация холинэстераз, ингибированных ФОВ	Пралидоксим, дипироксим, обидоксим, Н-оксимы, карбоксим и другие оксимы
Защита активных центров холинэстераз от взаимодействия с ФОВ	Галантамин, пиридостигмин, аминостигмин и другие обратимые ингибиторы холинэстеразы
Связывание, нейтрализация и выведение ФОВ из организма	Сорбенты, оксимы, мутантные и генно-модифицированные ферменты, обладающие каталитическими свойствами в отношении различных ФОВ, специфические антитела, содержащие в качестве гаптенных групп остатки ФОВ и вызывающие выработку соответствующих антител
Ускорение метаболизма ФОВ	Бензонал и другие стимуляторы синтеза ферментов системы митохондриального окисления
Уменьшение синтеза ацетилхолина	Ингибиторы холинацетилазы — фермента, катализирующего синтез ацетилхолина в нейронах (гемохолиний и его аналоги), ингибиторы обратного захвата ацетилхолина и продуктов его гидролиза из синаптической щели в синаптическую бляшку (соединения, содержащие хинуклидиновые остатки) и др.
Поддержание адаптационных реакций и устранение постгипоксических дисбалансов гомеостаза (метаболического, оксидантного, медиаторного, цитокинового и апоптозного)	Агонисты аденозина, антиоксиданты, антигипоксанты, блокаторы N-метил-D-аспартатных-рецепторов и кальциевых каналов, ингибиторы циклооксигеназ и нейрональной синтазы оксида азота, цитомедины и др.
Купирование судорожного синдрома	Бензодиазепины, барбитураты и др.
Антидоты с различной направленностью действия и комплексное использование антидотов	Бис-аммониевые реактиваторы холинэстераз (типа HGG и др.), рецептуры антидотов (пеликсим, П-10М)

На практике при лечении и профилактике отравлений ФОВ в качестве средств антидотной терапии используют холинолитики, реактиваторы и обратимые ингибиторы ХЭ совместно с противосудорожными препаратами.

Холинолитики (*антихолинергические средства*) — физиологические антагонисты ФОВ в холинергических синапсах — являются функциональными антидотами, механизм действия которых обусловлен блокадой холинорецепторов и прерыванием вследствие этого нейромедиаторной функции АцХ.

По критерию проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) антихолинергические препараты классифицируют на центральные (циклозил, амизил, апрофен, арпенал, тропацин и др.) и периферические (атропин, скополамин, метацин, пентамин и др.); по специфичности действия к холинорецепторам разной локализации (мускариночувствительным и никотиночувствительным) — на М-холинолитики (атропин, скополамин, метацин и др.) и Н-холинолитики (пентамин, бензогексоний и др.).

Особенности фармакологической активности холинолитиков на фоне отравления антихолинэстеразными веществами определяют тактику их использования:

— наиболее рациональным является комбинированное применение различных препаратов, так как ни один из представителей различных групп холинолитиков не является полным антагонистом ФОВ, блокирует лишь определенный тип рецепторов и устраняет эффекты, инициируемые возбуждением рецепторов этого типа;

— наиболее выраженный терапевтический эффект достигается при раннем использовании комплекса центральных и периферических М- и Н-холинолитиков, так как по мере развития токсического процесса эффективность Н-холинолитиков быстро снижается;

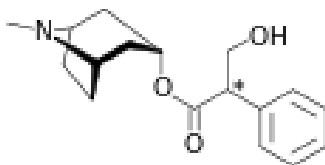
— для получения антидотного эффекта следует вводить большие дозы антидотов, во много раз превосходящие фармакопейные, так как на фоне отравления антихолинэстеразными веществами резко снижена чувствительность холинорецепторов к холинолитикам (атропин в фармакопейной дозе 1 мг не способен противодействовать токсическим эффектам ФОВ даже при легких формах отравления);

— необходимо повторное введение препарата пораженным, так как продолжительность действия холинолитиков на фоне интоксикации антихолинэстеразными веществами существенно сокращается (действие 2 мг атропина сохраняется на протяжении 10–40 минут).

Антихолинергические препараты применяют с целью профилактики и купирования основных симптомов перевозбуждения холинергических отделов нерв-

ной системы. Холинолитикам периферического действия отдается предпочтение при использовании в качестве лечебных антидотов, центральным холинолитикам — при создании антидотных рецептур профилактического действия. Это обусловлено тем, что центральные холинолитики обладают более выраженной антидотной активностью при назначении в ранние сроки интоксикации. В то же время отсутствие достаточно четко выраженных периферических проявлений их фармакологического действия в определенной степени ограничивает возможность их использования в качестве средств купирования холинергического синдрома из-за существующей опасности передозировки и развития побочных эффектов в условиях необходимости повторного введения.

В течение длительного времени препаратом выбора для лечения пораженных ФОВ является атропина сульфат (цитрат, тартрат) — синтетический аналог алкалоида атропин (*atropine*), химически представляющего собой рацемическую смесь тропино-



вого эфира D- и L-троповой кислоты, выделенного из растений семейства пасленовых (*Solanaceae*): красавки (*Atropa Belladonna*), белены (*Hyoscyamus niger*), дурмана (*Datura stramonium*).

Будучи M-холинолитиком преимущественно периферического действия, в одинаковой степени специфичным по отношению к M<sub>1</sub>-, M<sub>2</sub>- и M<sub>3</sub>- подтипам мускариновых рецепторов, атропин устраняет такие проявления интоксикации ФОВ, как бронхоспазм, бронхорея, брадикардия, тошнота, рвота, боли в животе, диарея, гиперсаливация и т.д.

*Интенсивная атропинизация* назначается всем пораженным в течение первого часа лечения вплоть до купирования всех симптомов мускариноподобного действия ФОВ и появления характерных признаков переатропинизации (сухость и покраснение кожных покровов, прекращение саливации, расширение зрачка, учащение пульса до 140 ударов в минуту). Для создания стойкой блокады M-холинореактивных систем на период, необходимый для удаления или разрушения токсиканта (2–4 суток),

проводится *поддерживающая атропинизация* за счет введения меньших количеств атропина.

Доза и схема назначения атропина устанавливается индивидуально в зависимости от степени тяжести поражения [7, 16, 25].

При легкой степени поражения атропин вводится внутримышечно по 1–2 мл 0,1%-го раствора; повторные инъекции, в зависимости от состояния пораженных, назначаются через 20–30 минут до купирования симптомов мускариноподобного действия ФОВ (и проявления признаков легкой переатропинизации). Суточная доза — 3–6 мг.

При поражении средней степени тяжести первоначальная доза атропина увеличивается до 2–4 мл; повторные введения осуществляются по 1–2 мл внутримышечно через каждые 15–20 минут — состояние атропинизации поддерживается в течение нескольких суток. Суточная доза — 10–20 мг.

При поражении тяжелой степени начальная доза атропина составляет не менее 4–6 мл внутривенно (или внутримышечно); при необходимости вводят повторно по 1–2 мл внутримышечно через каждые 5–10 минут до полного устранения мускариноподобных симптомов в течение последующих 2–3 суток. Курсовая доза может достигать 100 мг и более.

Следует отметить, что с нарастанием дозы атропина увеличиваются и его нежелательные периферические М-холинолитические эффекты, основным из которых является, в частности, парез кишечника. К тому же атропин не защищает никотиновые рецепторы от токсического действия ФОВ и, следовательно, не устраняет явлений, связанных с перевозбуждением нейронов симпатических ганглиев и нервно-мышечных синапсов.

В связи с этим при оказании квалифицированной (и специализированной) медицинской помощи при отравлении ФОВ целесообразным является комбинированное использование атропина с другими холинолитиками, и в частности холинолитиками центрального действия [18, 27, 31].

По мнению специалистов наиболее эффективными и перспективными из препаратов этого ряда являются бипириден, скополамин и бенактизин. Карамифен и бенактизин наряду с антихолинергическим действием обладают антиглутаматергическим фармакологическим профилем, обеспечивая защитное действие при поражении ФОВ даже при отложенном введении.

В перспективных схемах лечения пораженных ФОВ атропин может быть заменен пентифином — центральным М- и Н-холиноблокатором с высоким сродством к  $M_1$ - и  $M_4$ - подтипам холинорецепторов, защитный эффект которого в эксперименте намного превышает защитный эффект атропина [9].

Устранение или уменьшение эффектов раздражения холинергических структур за счет использования холинолитиков как принцип антидотной терапии отравлений ФОВ реализовано при создании антидотов первой медицинской помощи.

Атропин остается основным антидотом само- и взаимопомощи в странах НАТО. В качестве табельного средства он выпускается в виде раствора для автоинъекторов и аэрозоля для наполнения баллончиков (MANAA — medical aerosolized nerve agent antidote) [4, 31, 53].

В Российской Федерации антидотом первой медицинской помощи при поражении ФОВ является пеликсим — комплексный препарат на основе холинолитиков центрального и периферического действия, реактиватора холинэстеразы, антиоксиданта и других компонентов. Изготавливается в виде шприц-тюбика объемом 1,0 мл для внутримышечного введения. Возможно повторное введение антидота, но не ранее, чем через 30 минут после первой инъекции. Максимальная суточная доза — до 2 мл [7, 16, 25].

Реактиваторы холинэстеразы являются биохимическими антидотами, ускоряющими процесс восстановления каталитической активности ХЭ, ингибированной антихолинергическими веществами. К ним относятся химические соединения, содержащие оксимную группировку (=N-OH), обеспечивающую взаимодействие с атомом фосфора в молекулах токсиканта или фосфорилированном ферменте.

Принцип реактивации заключается в том, что достаточно сильный реагент, каким является оксим, разрушает химическую связь между антихолинэстеразным ядом и ферментом. В результате нуклеофильной атаки оксимной группы на фосфорилированный энзим происходит разрыв эфирно-фосфорных связей между атомом фосфора токсиканта и атомом кислорода оксигруппы серина активного центра ХЭ с образованием фосфорилированного оксима и свободного энзима. Образовавшийся фосфорилированный оксим разрушается в организме.

Биохимический механизм процесса реактивации фосфорилированной холинэстеразы (Е) оксимами схематично представлен на рисунке 3.1.

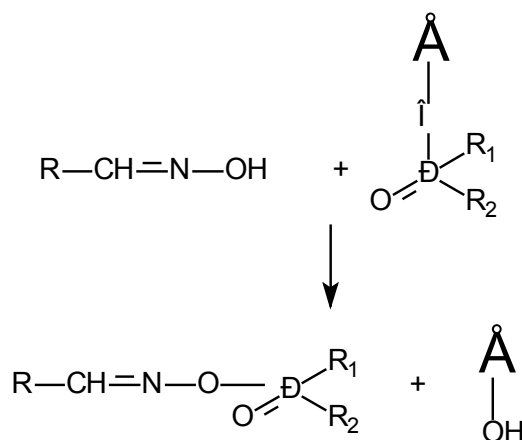


Рисунок 3.1. Дефосфорилирование холинэстеразы посредством оксима, по Куценко С.А., 2004 [10]

Суммарный антидотный эффект оксимов обусловлен прежде всего их влиянием на синаптические процессы, связанные с реактивацией ХЭ, и воздействием на пре- и постсинаптический аппарат холинореактивных структур. Помимо способности к дефосфорилированию ХЭ и восстановлению ее активности, фармакологический профиль оксимов включает: разрушение токсиканта при непосредственном взаимодействии с ним; уменьшение синтеза и гидролиза АцХ; торможение процесса «старения» ХЭ; потенцирование действия холинолитиков за счет М- и Н-холинолитической активности, десенсибилизацию холинорецепторов и восстановление их функциональной активности; деблокаду нервно-мышечной проводимости, ганглиоблокирующее действие и др. В спектре фармакологического действия реактиваторов ХЭ немаловажное значение имеют и метаболические механизмы, связанные с процессами восстановления углеводного обмена, нормализации содержания никотинамидных коферментов, восстановления активности других (помимо ХЭ) серинсодержащих ферментов и пр. [2, 13, 18, 19, 27, 30, 31].

В ряду препаратов, способных реактивировать ингибированную ХЭ, синтезировано и изучено большое количество активных соединений, среди которых выделяют так называемые оксимы первого поколения (пралидоксим, обидоксим, дипироксим, изонитрозин и др.) и второго поколения (Н-оксимы, карбоксим). Выраженность их антидотной активности при отравлении ФОВ определяется как особенностями структуры самого препарата, так и особенностями химического строения токсиканта [2, 26].

Антidotная активность на фоне отравления ФОВ в ряду оксимов первого поколения располагается в следующей последовательности: пралидоксим < обидоксим < тримедоксим (рисунок 3.2).

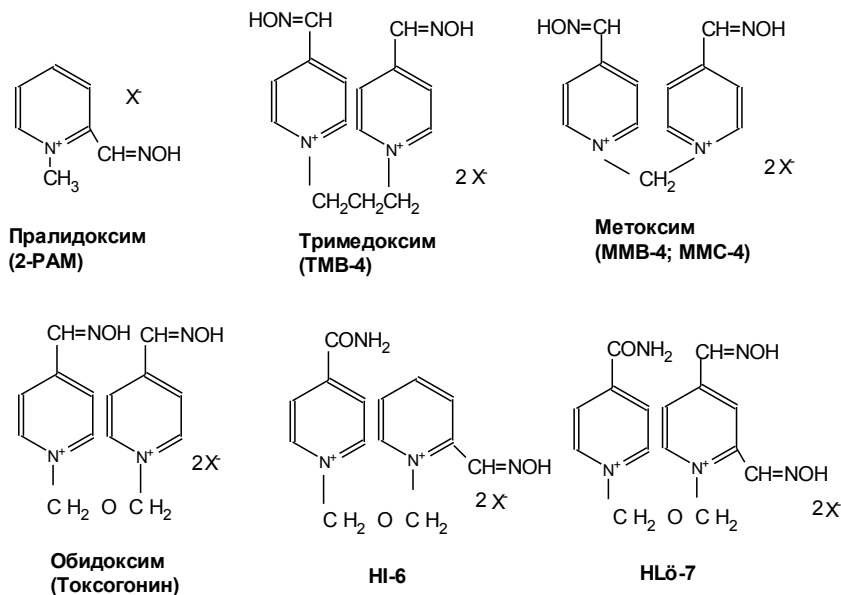


Рисунок 3.2. Структурные формулы наиболее активных оксимов — реактиваторов ХЭ

Основные недостатки реактиваторов ХЭ первого поколения заключались:

- в сравнительно высокой токсичности (диапазон между лечебными и терапевтическими дозами довольно узок) и образовании в ряде случаев (например, при взаимодействии ТМВ-4 с ФОВ) высокотоксичных трудногидролизуемых эфиров;
- в плохой способности преодолевать ГЭБ в большинстве случаев;
- в отсутствии антidotного эффекта при отравлении ФОВ, вызывающими быстрое «старение» (дезалкилирование фосфорильного остатка в фосфорилированном ферменте, влекущее за собой невозможность реактивации) ингибированной ХЭ [2, 5, 19].

В конце семидесятых годов прошлого столетия в лаборатории И. Хагедорма (I. Hagedorn), ФРГ, были синтезированы и прошли апробацию Н-оксимы (соединения HS-6, HI-6, HGG-12, HGG-42, HLo-7 и др.), рассматриваемые в настоящее время как реактиваторы ХЭ второго поколения. Высокую антidotную активность показали и полученные позже аналоги Н-оксимов, известные под шифром «ВДВ» [13, 26].

Общей структурной основой Н-оксимов является наличие бис-пиридиновой соли, у которой два гетероцикла (в одном пиридиновом кольце содержится оксимная группировка, в другом — карбонильный заместитель в структуре карбамоильного или кетонного фрагмента) соединены диметиленэфирным мостиком (рисунок 3.2).

В отличие от реактиваторов ХЭ первого поколения, Н-оксимы проявляют более высокую антидотную активность (в том числе и в отношении быстро «стареющих» ФОВ: так, НИ-6 и НЛö-7 за счет высокой скорости реактивации восстанавливают активность ингибированного зоманом фермента раньше, чем процесс «старения» ХЭ завершается). Токсичность их ниже, а фармакокинетические характеристики лучше. Следует отметить, что защитное действие наиболее эффективных оксимов серии НИ-6 не всегда коррелируется с их реаквационной способностью, что объясняется выраженностью других фармакологических механизмов. Препараты рассматриваемого ряда, как правило, являются мощными ганглиоблокаторами. Отдельные препараты этого ряда, в частности НGG-12 и НGG-42, по холинолитическому эффекту превосходят атропин и гексаметоний [5, 19, 20, 26, 38].

На Международном симпозиуме по медицинской защите от оружия массового поражения (2000 г.) было подтверждено превосходство оксима НИ-6 как антидота ФОВ над другими реактиваторами ХЭ [38].

К основным недостаткам реактиваторов ХЭ второго поколения следует отнести их нестабильность в водных растворах, что является основной причиной, препятствующей их широкому внедрению в практику. Для практического применения оксима НИ-6 необходим двухкамерный инъектор, в котором субстанция препарата была бы отделена от растворителя [26].

В настоящее время за рубежом для применения в клинической практике рекомендованы и коммерчески доступны следующие реактиваторы ХЭ: 2-ПАМ-Cl (пралидоксима хлорид), P<sub>2</sub>S (пралидоксима метансульфонат, мезилат), ТМБ-4 (тримедоксим, дипироксим), ММВ-4 (метоксим), обидоксим (токсогонин, LuH-6), оксимы НИ-6 и НЛö-7.

2-ПАМ-Cl, P<sub>2</sub>S являются антидотами само- и взаимопомощи в странах НАТО [4, 31].

В России (ранее в СССР) в качестве основного табельного реактиватора с конца 60-х гг. использовали ТМБ-4 (дипироксим) в виде 15 %-го водного раствора в ампулах [2]. Оксим стабилен, но менее эффективен, чем НИ-6, и имеет присущие последнему недостатки (малая способность преодолевать ГЭБ и пр.)

На рубеже XX–XXI вв. отечественной наукой разработан и внедрен в практику реактиватор ХЭ нового поколения — карбоксим, по комплексу фармакологических свойств превосходящий зарубежные и ранее выпускавшиеся в СССР реактиваторы ХЭ [18, 21]. Карбоксим в виде 15 %-го раствора для инъекций рекомендован в качестве антидота неотложной помощи при острых отравлениях ФОВ.

Карбоксим является бис-четвертичным производным пиридин-2-альдоксима (рисунок 3.3).

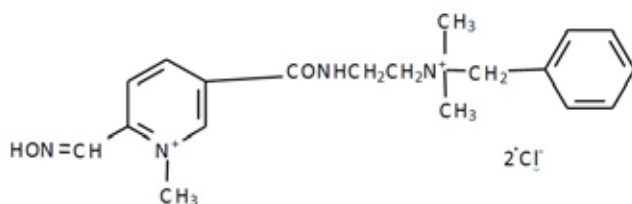


Рисунок 3.3. Структурная формула карбоксима

Особенностью его структуры является то, что один четвертичный атом азота находится в пиридиновом цикле, а второй — в боковой алифатической цепи, в то время как в молекуле НИ-6 оксима оба четвертичных атома азота расположены в пиридиновых циклах (рисунки 3.2, 3.3). Другой отличительной особенностью карбоксима является отсутствие в его структуре лабильного ацетильного фрагмента (кислородного мостика), который в присутствии альдоксимной группы в положении 2 пиридинового цикла легко гидролизует в растворах. Рассмотренные структурные особенности карбоксима обуславливают выраженность его фармакологической активности и более высокую стабильность в водных растворах [6, 19, 26].

Период полуабсорбции после внутримышечного введения карбоксима аналогичен периоду полуабсорбции в случае введения дипироксима, обидоксима, НИ-6, НГГ и составляет 5,4 минуты. Период полуэлиминации из плазмы крови для карбоксима также соответствует периоду полуэлиминации реактиваторов ХЭ первого и второго поколений и составляет примерно 1 час.

Для карбоксима, в отличие от дипироксима и других реактиваторов ХЭ, не характерна прямо пропорциональная зависимость увеличения концентрации в крови

от величины вводимой дозы. Около 30 % карбоксима выделяется в виде неметаболизированного препарата путем ренальной экскреции. Карбоксим обладает низкой токсичностью и большей способностью преодолевать ГЭБ, нежели другие бис-четвертичные реактиваторы ХЭ [5, 26].

Фармакологический профиль карбоксима во многом определяется временем введения препарата. В экспериментах установлено, что при предварительном введении 20 мг/кг карбоксима (за 60 и 30 минут до отравления  $0,75 DL_{50} VX$ ) обеспечивается сохранение активности АХЭ (соответственно на 50 % и 70 %–80 %) в течение 1–1,5 часов; физиологическая активность карбоксима на уровне среднеэффективной дозы стабильно сохраняется более 2 часов. Механизм действия карбоксима при его предварительном введении связывают с экранированием и обратимым (вероятно аллостерическим) ингибированием АХЭ. Вытеснение карбоксима при отравлении ФОВ осуществляется избытком АцХ, однако и в этом случае антидот способен конкурировать с токсикантом за связывание с ферментом и инактивировать молекулы ФОВ. При одновременном введении карбоксима и VX снижение активности АХЭ на 20 % наблюдается в течение первых 15 минут и сохраняется на том же уровне в течение первого часа интоксикации, что соответствует химическому антагонизму конкурентного типа в начальных фазах интоксикации. Введение карбоксима через 15 минут после VX способствует восстановлению активности АХЭ до уровня физиологического контроля в течение часа от начала интоксикации [8].

Изложенные выше представления о фармакологической активности оксимов определяют тактику их применения:

а) Основным принципом использования реактиваторов ХЭ является назначение их в ранние сроки отравления (первые сутки), из расчета на их реактивирующую в отношении ХЭ активность. Эффективность использования реактиваторов ХЭ на 2–3-и сутки от момента отравления снижается, к тому же при передозировке могут проявляться нежелательные кардиотоксические и гепатотоксические эффекты. Однако оксимотерапию целесообразно продолжать и в более поздние сроки интоксикации, главным образом в расчете на деблокирующее и десенсибилизирующее действие оксимов на уровне холинорецепторов и на метаболические аспекты их фармакологической активности.

б) Оксимотерапию необходимо сочетать с назначением холинолитических и противосудорожных препаратов. При применении атропина и/или других холинолитиков вместе с оксимами наблюдается эффект потенцирования [29, 27]. Например,

сочетанное применение карбоксима и атропина в максимально допустимых дозах (соответственно 40 мг/кг и 55 мг/кг) увеличивает индекс защиты при отравлении VX, заринном и зоманом соответственно до 13,7; 7,5 и 6,8 [8].

в) Специфическую терапию острых отравлений антихолинэстеразными препаратами следует проводить под постоянным контролем активности ХЭ. При благоприятно протекающем лечении восстановление активности ХЭ начинается на 2–3-и сутки после отравления, возрастая к концу недели на 20 %–40 % и стабилизируясь на уровне физиологической нормы через 3–6 месяцев.

г) Суммарная вводимая доза карбоксима определяется тяжестью отравления [2–4]. При поражениях легкой степени после введения антидотов холинолитического типа действия карбоксим назначается в одной лечебной дозе 1 мл 15%-го раствора. При необходимости возможно введение препарата в суточной дозе до 2–3 мл. При поражениях средней степени тяжести, как правило, требуется двукратное применение карбоксима в одной лечебной дозе с интервалом в 2–3 часа (общая доза на курс лечения — 3–4 мл). При поражениях тяжелой степени доза карбоксима может быть увеличена до 3–4 мл, при необходимости с повторным введением до 6–8 мл раствора в течение суток. Учитывая возможность выведения холинолитиков и реактиваторов ХЭ при использовании активных методов выведения ФОВ из организма, поддерживающие дозы препаратов специфической фармакотерапии необходимо увеличивать на 25 %–30 %.

Следует отметить, что до настоящего времени отсутствует международное соглашение по выбору наиболее эффективного оксима и режима его дозировки [48].

Как уже отмечалось, в настоящее время для применения в клинической практике рекомендованы и коммерчески доступны пралидоксим, обидоксим, тримедоксим, НИ-6 и НЛö-7 и карбоксим. Однако ни один из перечисленных оксимов не является равно высокоэффективным в отношении различных структурных видов ФОВ и пестицидов антихолинэстеразного действия, что обуславливает необходимость изыскания более эффективных и универсальных реактиваторов ХЭ.

Научные изыскания по совершенствованию оксимотерапии ведутся по следующим основным направлениям:

- активный поиск новых, более эффективных реактиваторов ХЭ;
- подбор оптимальных комбинаций реактиваторов ХЭ различной структуры и схем их применения.

Одним из направлений поиска более эффективных реактиваторов ХЭ являются химико-биологические исследования в ряду моно- или бис-пиридиновых соединений с одной или двумя оксимными группами, размещенными в разных позициях ароматического (пиридинового) кольца. Так, в Чехии были синтезированы и протестированы новые бис-пиридиновые оксимины серии «К», всестороннее исследование которых продолжается в лабораториях многих государств мира [47].

Другим направлением поиска являются химико-биологические исследования в рядах симметричных бис-пиридиновых оксимов, у которых в диэфирную связь между атомами азота вставлены бензольная группа, двойная или тройная углеродная связь [32], а также среди фторсодержащих бис-пиридиновых оксимов [44]. При обосновании выбора этого направления исследований исходят из того, что включение в диэфирную мостиковую связь ненасыщенных группировок за счет р-взаимодействия приведет к более благоприятной ориентации молекулы оксимины на активном участке АХЭ, при которой оксимная группа будет располагаться вблизи ингибированного ФОВ серинового остатка. Перспективы использования фторированных оксимов связывают с их высокой липофильностью, и следовательно, лучшей проникающей способностью через ГЭБ [6, 32].

В связи с низкой способностью четвертичных оксимов преодолевать ГЭБ отмечается возврат научно-исследовательских интересов к простым третичным оксиминам, которые изучались в качестве потенциальных средств лечения отравлений ФОВ еще в начале 1950-х годов [2]. В последние годы в научной литературе появились сообщения о синтезе амидов, родственных изонитрозиному, снижающих судорожную активность при острых отравлениях ФОС за счет центрального действия. По уровню реактивационной активности некоторые из них приближаются к ароматическим оксиминам [45, 46]. В результате химико-биологических исследований в ряду  $\alpha$ -оксоальдоксимов, содержащих некваaternизованные аминогруппы (эфиров и амидов оксиминоуксусной кислоты, а также  $\alpha$ -оксо-алканальдоксимов), удалось совместить высокую реактивирующую способность с эффективным проникновением в ЦНС. По предварительным данным некваaternизованные аминозамещенные  $\alpha$ -оксоальдоксимины, включая амиды оксиминоуксусной кислоты, обладают выраженным профилактическим действием в отношении ФОВ при пероральном введении [26].

Помимо перечисленных структурных рядов оксимов, в качестве реактиваторов ингибированной ХЭ оцениваются гидразоны и другие химические соединения [36].

Однако, как уже отмечалось, ни один из известных реактиваторов ХЭ не является антидотом широкого спектра действия, способным противостоять всему разнообразию фосфорорганических соединений. Разработка рецептур на основе известных оксимов с различным спектром фармакологической активности является наиболее перспективным направлением решения этой проблемы.

В качестве одной из возможных рецептур рассматривается комбинация обидоксима и оксима НИ-6, которая, по мнению специалистов, может стать доступной для практического применения в более короткие сроки по сравнению со временем, требуемым для разработки реактиватора ХЭ широкого спектра действия. При обосновании возможности использования этой рецептуры разработчики исходят из того положения, что оксим НИ-6 является слабым реактиватором ХЭ, ингибированной табуном и фосфорорганическими пестицидами, тогда как обидоксим неэффективен в отношении ингибированного циклозарином фермента, но эффективен в случае отравления заринном, VX и особенно пестицидами. Проведенные исследования показали, что комбинация обидоксима и оксима НИ-6 в концентрациях, релевантных для человека (30 мкМ), расширяет спектр действия, характерный для индивидуального оксима, и приводит к увеличению защитных индексов (по сравнению с защитными индексами индивидуального оксима) в случае ингибирования ХЭ заринном, циклозарином, табуном, VX и параоксоном. Кроме того, при совместном использовании обидоксима и оксима НИ-6 возможно снизить терапевтическую дозу оксима НИ-6 на полпорядка, сохраняя дозу обидоксима на уровне стандартной [54].

Эффекты потенцирования реактиваторов ХЭ на моделях органофосфатной патологии получены при совместном действии ТМБ-4 и 2ПАМ; ТМБ-4 + 2ПАМ + LuH-6 + карбоксим. При этом выявлен бимодальный характер действия, свидетельствующий о том, что эффект совместного действия во многом определяется величиной вводимой дозы препарата [11].

Экспериментально показана возможность повышения защитных свойств реактиваторов за счет использования эффектов аллостерической регуляции активности ХЭ. Так, при совместном действии реактиваторов ХЭ (2-ПАМ, карбоксим) и обратимого ингибитора ХЭ из группы пиридилкарбаматов (оксазил) достигалось прекращение

признаков холинопозитивного синдрома и предупреждение ранней (до суток) гибели животных, затравленных органофосфатами [29].

Обратимые ингибиторы холинэстеразы (соединения, по химическому строению относящиеся к классу карбаматов) являются биохимическими антагонистами, «экранирующими» активный центр ХЭ от необратимого ингибирования ФОВ. Защитный эффект обусловлен тем, что активные центры ХЭ в момент воздействия токсиканта защищены карбаматом; в дальнейшем ФОВ разрушается в организме, а антидот «покидает» активный центр фермента, восстанавливая его активность. Антихолинэстеразный механизм обратимых ингибиторов ХЭ (на примере прозерина) иллюстрируется на рисунке 3.4.

Молекула прозерина, благодаря положительно заряженному атому азота, ориентируется за счет электростатических сил на поверхности ХЭ. В отличие от комплекса «ФОВ–фермент», комплекс «прозерин–фермент» непрочен и в течение 2–4 часов подвергается спонтанному гидролизу, что приводит к восстановлению активности ХЭ.

В настоящее время для клинического применения рекомендованы и коммерчески доступны ряд обратимых ингибиторов ХЭ: прозерин, физостигмин, пиридостигмин и др. (рисунки 3.4, 3.5).

Положительно заряженный четвертичный атом азота молекулы прозерина (рисунок 3.4) затрудняет проникновение препарата через ГЭБ, не защищая АХЭ головного мозга от ФОВ. Физостигмин (рисунок 3.5), характеризующийся высокой антихолинэстеразной активностью и обладающий способностью преодолевать ГЭБ, не нашел широкого клинического применения в качестве антидота ФОВ из-за своей холинергической токсичности и короткого времени действия.

В России (ранее в СССР) в качестве средства профилактики при ожидаемом воздействии ФОВ использовали аминостигмин, входящий в состав профилактического антидота серии «П». В настоящее время в РФ ведутся работы по восстановлению производства аминостигмина.

Аминостигмин (*aminostigminum*) — *N*, *N*<sub>1</sub>-диметил-(2-*N*<sub>1</sub>, *N*<sub>1</sub>-диметиламинометил-пиридил-3) карбамата дигидрохлорид является антихолинэстеразным препаратом центрального действия со смешанным (конкурентно-неконкурентным) механизмом ингибирующей активности. В дозе 0,015 мг/кг, снижая активность ХЭ крови на 42 %, аминостигмин в течение 6–7 часов защищает ее от ФОВ. Комплекс

аминостигмина с ХЭ при диализе распадается медленно, и этот процесс не ускоряется реактиваторами ХЭ [22, 23].

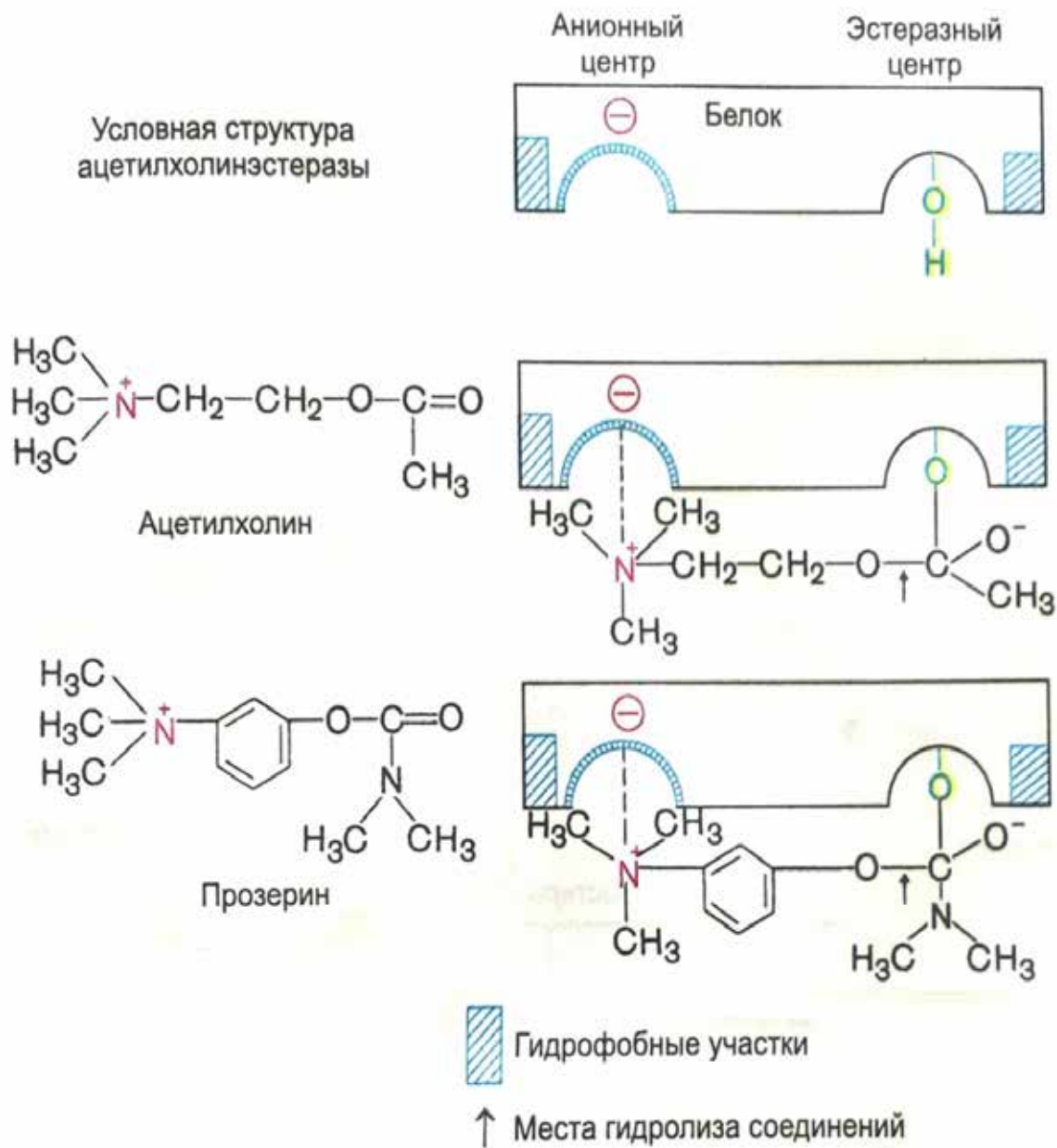


Рисунок 3.4. Взаимодействие ацетилхолина и обратимых ингибиторов ХЭ с ацетилхолинэстеразой, по Д. А. Харкевичу, 2002 [28].

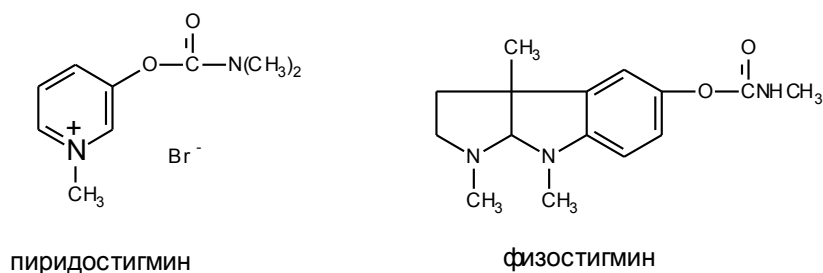


Рисунок 3.5. Структурные формулы обратимых ингибиторов холинэстеразы

Сравнительное исследование фармакологической активности аминостигмина и других обратимых ингибиторов ХЭ свидетельствует о том, что по выраженности действия аминостигмин равен прозерину, несколько уступает физостигмину и намного превосходит пиридостигмин [24].

Из специальных медицинских средств защиты, предназначенных для предупреждения поражений ФОВ, в Российской Федерации рекомендован к использованию пероральный профилактический антидот (препарат П-10М), являющийся многокомпонентной композицией на основе холинолитика фторацизина и обратимых ингибиторов холинэстеразы. П-10М применяют внутрь по 2 таблетки при непосредственной угрозе поражения ФОВ (за 30–40 минут до входа в зону заражения). Максимальная концентрация препарата в крови создается через 1–2 часа. Защитное действие начинается через 20–30 минут и сохраняется в течение суток. В отдельных случаях возможно появление побочных эффектов в виде симптомов атропиноподобного действия (легкое головокружение, сухость слизистых и кожных покровов, мидриаз). В случае необходимости возможен повторный прием препарата не ранее чем через 24 часа после первого приема. Если защитное действие П-10М оказывается недостаточным и появляются симптомы поражения ФОВ, используют антидот первой помощи — пеликсим, эффективность которого увеличивается на фоне приема П-10М [7, 16, 25].

Профилактическим антидотом ФОВ в странах НАТО продолжает оставаться пиридостигмина бромид (рисунок 3.5). Применяют по одной таблетке (30 мг) при угрозе поражения ФОВ; повторные приемы — с кратностью 8 часов [31]. Эффективность

пиридостигмина ограничена неселективностью ингибирования ХЭ, а также неспособностью проникать в ЦНС. В принятом режиме использования пиридостигмин не оказывает заметного влияния на состояние работоспособности. Однако опыт его широкого использования армейским контингентом США и коалиции во время Войны в Персидском заливе не позволяет исключить того, что применение пиридостигмина (наряду с другими факторами) внесло определенный вклад в развитие так называемого синдрома Персидского залива (Gulf war Syndrom), развившегося у ветеранов войны [31, 35].

Помимо пиридостигмина, за рубежом (Чехия и Словакия) рекомендован к использованию комплексный профилактический антидот ФОВ *PANPAL*, в состав которого кроме пиридостигмина (30 мг) входят холинолитики бенактизин и тригексифенидил [33].

Научные изыскания по дальнейшему совершенствованию средств профилактики поражений ФОВ (на основе использования обратимых ингибиторов ХЭ) ведутся по следующим основным направлениям:

- активный поиск новых перспективных препаратов, способных обратимо ингибировать ХЭ;
- подбор оптимальных комбинаций препаратов различного механизма действия для создания профилактических рецептур на основе реактиваторов ХЭ;
- разработка технических средств применения антидотов, оптимизирующих их защитные свойства.

В результате экспериментальных исследований, проводимых *in vitro* и *in vivo*, изучены защитные свойства такрина, его 7-метоксипроизводного (7-МЕОТА), галантамина и гуперзина А. В качестве потенциальных кандидатов на роль профилактических антидотов ФОВ рассматриваются гуперзин А и галантамин. Оба препарата проникают в ЦНС и селективно ингибируют АХЭ, оставляя БуХЭ свободной для связывания ФОВ [51].

В 2009 г. запатентован новый обратимый ингибитор ХЭ (*SP004*), обладающий способностью воздействовать на различные нейрональные рецепторы (в том числе  $\sigma$ -1 рецепторы) и устранять явления постгипоксического дисбаланса гомеостаза [50].

Подбор оптимальных комбинаций препаратов различного механизма действия для создания лечебно-профилактических рецептур на основе обратимых ингибито-

ров ХЭ предусматривает поиск медикаментозных средств, способных предупреждать (снимать) развитие токсического эффекта ФОВ посредством различных механизмов. Исследуются защитные свойства препаратов, обладающих антихолинергической и/или антиглутаматергической активностью (бенактизин, бипериден, карамифен, проциклидин, тригексифенидил, мемантин и пр.). Среди протестированных веществ, проциклидин и карамифен показали себя как наиболее эффективные препараты, предупреждающие развитие судорожной активности при отравлении ФОВ.

Что касается разработки комбинаций препаратов (рецептур) для профилактики поражений ФОВ, то определенный защитный эффект в эксперименте показан для сочетаний: галантамин + атропин; физостигмин + проциклидин; физостигмин + скополамин; *гуперзин А + карамифен*; пиридостигмин + бипериден и пр.

Однако результаты подобных исследований носят исключительно экспериментальный характер и не затрагивают возможности ближайшей перспективы практического применения. Это относится и к перспективам использования цитопротекторов — неспецифических средств патогенетической терапии, направленных на поддержание адаптационных реакций и прерывание патохимических каскадов, приводящих к гибели клетки, устранению постгипоксических дисбалансов гомеостаза (метаболического, оксидантного, медиаторного, цитокинового и апоптозного) и пр.

Рассматривая перспективные направления совершенствования технических средств применения профилактических антидотов, следует отметить, что наряду с модернизацией автоинъекторов и аэрозольных баллончиков для интраназального введения препаратов большое внимание уделяется разработке систем резервуарного типа — адгезивных подушечек и пластырей, которые являются практическим воплощением перспективного метода трансдермального регулируемого введения лекарственных средств.

Практическая реализация подобных исследований имеет место, например, в случае внедрения нового профилактического трансдермального антидота *TRANSANT* в виде кожного пластыря, пропитанного раствором, содержащим оксим НI-6, разработанного в Чехии [34].

Другим направлением оптимизации антидотной терапии за счет внедрения новых методов их применения является разработка и использование инновационных мате-

риалов. Так, в США разработан твердый деконтаминирующий материал, содержащий фермент, иммобилизованный на спонже (губке) из полиуретановой пены. В эксперименте продемонстрирована способность спонжей с иммобилизованным ферментом эффективно (защитный индекс на порядок больше чем у табельного комплекта М-291) детоксицировать и удалять ФОВ с кожи животных [40].

Связывание, нейтрализация, ускорение метаболизма и выведение токсикантов из организма являются неотъемлемыми компонентами в системе оказания медицинской помощи при острых отравлениях. При освещении этих вопросов применительно к ФОВ остановимся лишь на возможностях специфической (антидотной) детоксикации, так как методы искусственной детоксикационной терапии находятся вне плоскости рассматриваемой проблемы.

В рамках совершенствования этих направлений антидотной терапии ФОВ в последние десятилетия оценена возможность использования следующих подходов:

— показана принципиальная возможность повышения скорости ферментативной детоксикации ФОВ в организме за счет предварительного введения барбитуратов (бензонал и др.), стимулирующих синтез ферментов системы митохондриального окисления;

— исследуется возможность иммунохимической защиты, направленной на выработку антител, специфичных к ФОВ. При этом в качестве антигенов используют очищенные специфические белки, содержащие после химической модификации остатки ФОВ. Разработаны моноклональные антитела против ФОВ, способные не только связывать, но и каталитически нейтрализовывать токсикант. Антиидиотипические антитела, вступая в реакцию с активным участком молекулы ХЭ, могут применяться не только как конкурирующие мишени, но и как заместители поврежденных ферментов;

— подтверждена перспективность направления разработки ферментных лечебно-профилактических антидотов, нейтрализующих ингибиторы ХЭ в кровотоке до момента достижения ими биомишеней за счет иммобилизации или каталитического расщепления.

Последнее направление рассматривается как наиболее перспективное. Специалисты полагают, что в ближайшем будущем ферментные препараты, так называемые *nerve agent bioscavengers* (биочистильщики), а также средства деконтаминации и активной местной защиты кожи от ФОВ станут частью арсенала медицинских контрагентов для профилактики и лечения отравлений [14, 41, 42].

В результате исследований, проведенных в США, Канаде, Китае и др. государствах, продемонстрирована возможность получения перспективных биочистильщиков на основе широкого круга нативных ферментов (АХЭ, БуХЭ, карбоксилэстеразы, фосфотриэстеразы, ФОС-гидролаз, параоксоназы и пр.) и рекомбинантных (получаемых при использовании прокариотных и эукариотных экспрессирующих систем; трансгенных животных и растений, а также бесклеточных биосинтетических систем).

В соответствии с программой по защите от химического и биологического оружия (*Chemical Biological Defense Program*) в США проведены доклинические испытания безопасности и эффективности ферментных препаратов, разработаны регламенты для их промышленного производства в небольших объемах. В качестве основного кандидата на роль биочистильщика рассматривается рекомбинантная БуХЭ человека, выделенная из молока трансгенных коз; на роль каталитического чистильщика претендует параоксаназа и пролидаза человека [37].

В рамках данного направления исследований в Канаде разработан рекомбинантный вариант человеческой БуХЭ (препарат *Protexia*) двойного назначения — для профилактики и лечения отравлений широкого спектра ФОВ (зарина, зомана, табуна и VX). Интересным подходом развития данного направления исследований является одновременное использование ферментного препарата и реактиватора ХЭ. Ферментный препарат действует как биочистильщик, связывающий ФОВ в кровотоке, а реактиватор (оксим) — как псевдокаталитический биочистильщик, реактивирующий ХЭ.

Уменьшение синтеза ацетилхолина и его содержания в холинергических синапсах. В основе этого принципа антидотной терапии ФОВ лежат современные представления о структурно-функциональных особенностях холинергической нейромедиаторной системы и экспериментальные данные, касающиеся возможности ее модуляции посредством биохимических механизмов. На роль потенциальных антиметаболитов АцХ претендуют, в частности: гомохолиний и его аналоги, обладающие способностью ингибировать холинацетилазу — фермент, катализирующий синтез ацетилхолина в нейронах; ингибиторы обратного захвата АцХ и продуктов его гидролиза из синаптической щели в синаптическую бляшку (соединения, содержащие хинуклидиновые остатки) и др. [13]. Однако эти направления исследований носят исключительно экспериментальный характер и не затрагивают возможности практического применения в ближайшей перспективе.

Существующая концепция противодействия гиперхолинергическому сдвигу, развивающемуся при острых отравлениях ФОВ, как уже отмечалось, заключается в предварительном введении препарата обратимых ингибиторов ХЭ с дальнейшим назначением холинолитиков, реактиваторов ХЭ и противосудорожных средств.

Антиконвульсанты не являются антидотами ФОВ в собственном смысле этого слова, а относятся к средствам симптоматической терапии. Однако, учитывая их значимость в системе оказания медицинской помощи при острых отравлениях ФОВ, на наш взгляд, является правомерным в аспекте рассматриваемой проблемы остановиться на вопросах состояния и перспективах развития противосудорожных средств.

Для купирования токсического судорожного синдрома, инициируемого антихолинэстеразными веществами, используются, прежде всего, неконкурентные (в отношении ГАМК) эффекторы ГАМКа-рецепторно-канального комплекса (ГАМКа-РКК): бензодиазепины и барбитураты. Эти агонисты ГАМК, взаимодействуя с соответствующими аллостерическими участками связывания (бензодиазепиновым и пикротоксिनновым сайтами ГАМКа-РКК), повышают аффинность рецепторов по отношению к ГАМК, что, в свою очередь, приводит к увеличению проводимости хлор-ионных каналов, гиперполяризации нейрональных мембран и торможению активности нейрональных структур. Механизм действия барбитуратов обусловлен их способностью непосредственно «открывать» хлор-ионофор, увеличивать время его нахождения в открытом состоянии после активации ГАМК, а также повышать связывание бензодиазепинов с рецептором. Активирующее влияние бензодиазепинов на хлор-ионофор обусловлено повышением частоты его открывания [43].

С учетом особенностей механизма действия и спектра физиологической активности бензодиазепинов, они рассматриваются в качестве базовых препаратов рациональной политерапии судорожного синдрома. К настоящему времени синтезировано и исследовано более 2 тысяч бензодиазепинов, из них к препаратам выбора отнесены соединения с оптимальными фармакокинетическими характеристиками и селективной противосудорожной активностью (диазепам, феназепам, алпрозолам, триаололам, клоназепам, лоразепам и др.) [17].

Основным антиконвульсантом при отравлении ФОВ во многих государствах мира (в том числе и в России) является диазепам [4, 7, 16, 25, 31], относящийся к транквилизаторам длительного действия: период полужизни составляет более 20 часов [17].

В нашей стране диазепам (сибазон) выпускается в виде 1 %-го раствора для инъекций (ампулы по 2 мл). Для купирования судорог, развивающихся при отравлении ФОС, диазепам вводят внутримышечно в дозе 2–4 мл; при необходимости возможно повторное введение препарата каждые 3–4 часа. При передозировке отмечается мышечная релаксация, арефлексия, атаксия, снижение артериального давления [16]. Возможные нежелательные побочные эффекты стандартного режима применения диазепама и определенные ограничения его эффективности в плане контроля судорожной активности (время наступления, выраженность и продолжительность эффекта) требуют разработки альтернативной противосудорожной терапии.

Основными направлениями совершенствования противосудорожной терапии при отравлении ФОВ являются:

- поиск более эффективных антиконвульсантов;
- разработка оптимальных схем купирования судорожного синдрома на основе бензодиазепинов и их комбинаций с препаратами других механизмов действия.

В результате экспериментальных исследований показано, что мидазолам и тригексифенидил являются более эффективными антиконвульсантами по сравнению с диазепамом. Мидазолам эффективен при различных путях введения (внутримышечном, интраназальном и сублингвальном), его противосудорожное действие проявляется быстрее [52].

Определенные перспективы поиска эффективных антиконвульсантов связаны, как уже отмечалось, с антихолинергическими препаратами и/или антиметаболитами возбуждающих аминокислот (бенактизин, бипериден, карамифен, проциклидин и пр.), способными предотвращать повреждения ЦНС, индуцируемые судорогами. Антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин, проциклидин и др.) предупреждают развитие судорожной активности при отравлении ФОВ; на примере кетамина показана перспективность использования препаратов данной группы в качестве средств купирования судорожного синдрома при острых отравлениях ФОВ [39, 49].

На протяжении многих лет научные исследования, связанные с оптимизацией противосудорожной терапии за счет подбора последовательно вводимых комбинаций препаратов различного механизма действия и/или создания многокомпонентной противосудорожной рецептуры, сохраняют свою актуальность. Потенцирование противосудорожной активности базовых антиконвульсантов (бензодиазепинов и барбитуратов)

экспериментально показано в случае их совместного применения с холинолитиками, ингибиторами ХЭ, агонистами ГАМК, антагонистами возбуждающих аминокислот, нейропротекторами (антиоксидантами, блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами циклооксигеназы) и др. препаратами.

Полученные в последние годы экспериментальные данные позволяют связывать перспективы оптимизации противосудорожной терапии с совместным применением холинолитиков, бензодиазепинов и антагонистов возбуждающих аминокислот.

В заключение краткого обзора состояния и перспектив развития антидотной терапии острых отравлений антихолинэстеразными веществами следует отметить, что разработка профилактических и лечебных антидотов продолжает оставаться актуальной проблемой экспериментальной и клинической токсикологии. По мнению специалистов, перспективы ее решения должны быть сфокусированы на биочистильщиках, оксимных реактиваторах ХЭ и антидотных рецептурах широкого спектра действия. Разработанные к настоящему времени противосудорожные препараты, а также антидоты, обладающие холинолитической активностью, обратимо ингибирующие и реактивирующие ХЭ позволяют ставить вопрос о создании высокоэффективных лечебно-профилактических антидотов ФОВ комбинированного действия.

## **Список источников**

1. Бадюгин И.С. Экстремальная токсикология / Под ред. Е.А. Лужникова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 416 с.
2. Голиков С.Н., Заугольников С.Д. Реактиваторы холинэстераз. Л., 1970. 164 с.
3. ГОСТ Р 22.0.05-94 Безопасность в чрезвычайных ситуациях. Техногенные чрезвычайные ситуации. Термины и определения. М.: Изд-во стандартов, 1994. 7 с.
4. Гребенюк А.Н., Минаев Д.Ю. Современное состояние антидотной терапии острых отравлений химической этиологии в зарубежных странах // Военно-медицинский журнал. 2010. № 1. С. 49–52.
5. Елаева Н.Л. Фармакокинетика реактиваторов холинэстеразы / Н.Л. Елаева, М.Б. Предтеченский, В.В. Трефилов // Токсикол. вестн. 2001. № 1. С. 2–9.
6. Журкович И.К. Проблемы стабилизации антидотов // Труды института токсикологии, посвященные 75-летию со дня основания. СПб., 2010. С. 82–93.
7. Каспаров А.Ф. Основы безопасности, профессиональной и экологической медицины при уничтожении химического оружия в России / А.Ф. Каспаров, В.Д. Рева, В.В. Уйба и др. М., 2008. С. 243–303.
8. Козяков В.П. Сравнительная эффективность антидотных средств при острой интоксикации фосфорорганическими отравляющими веществами

- / В.П. Козяков, Е.Б. Туржова, А.В. Кузнецов и др. // Вопросы обеспечения химической безопасности в Российской Федерации. СПб., 2007. С. 119–125.
9. Колбасов С.Е. Сравнительная эффективность пентифина и атропина при экспериментальном моделировании аварийных ситуаций на объектах уничтожения химического оружия / С.Е. Колбасов, С.П. Нечипоренко, М.В. Мелихова и др. // Труды института токсикологии, посвященные 75-летию со дня основания. СПб., 2010. С. 160–163.
10. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб., 2004. 720 с.
11. Лантухов Д.В., Юдин М.А. Изучение взаимодействия реактиваторов холинэстеразы на модели отравлений малатионом // Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии. СПб., 2011. С. 201–202.
12. Лужников Е.А. Острые отравления : Руководство для врачей / Е.А. Лужников, Л.Г. Костомарова. М.: Медицина, 2000. С. 63–64.
13. Лошадкин Н.А. Военная токсикология / Н.А. Лошадкин и др. Под ред. Б.А. Курляндского. М., Медицина, 2006. 208 с.
14. Массон П., Рошу Д. Каталитические «биоловушки» против токсических эфиров, альтернативный подход для профилактики и лечения отравлений // Acta naturae. 2009. № 1. С. 70–81.
15. Медицинская токсикология : Национальное руководство / Под ред. Е.А. Лужникова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 928 с.
16. Методические указания по порядку применения медицинских средств противохимической защиты 2011. М.: ГВМУ МО РФ, 2011. 40 с.
17. Мосолов С.Н. Основы психофармакологии. М., 1996. 288 с.

18. Нечипоренко С.П., Зацепин Э.П. Антидоты фосфорорганических отравляющих веществ // Труды института токсикологии, посвященные 75-летию со дня основания. СПб., 2010. С. 119–127.
19. Петров А.Н. Антидоты фосфорорганических отравляющих веществ / А.Н. Петров, Г.А. Софронов, С.П. Нечипоренко и др. // Рос. хим. ж. 2004. Т. XLVIII. № 2. С. 110–116.
20. Прозоровский В.Б., Ливанов Г.А. Некоторые теоретические и клинические проблемы токсикологии фосфорорганических инсектицидов // Токсикол. вестн. 1997. № 3. С. 2–10.
21. Прозоровский В.Б. Проблема лечебно-профилактического антидота фосфорорганических соединений // Вопросы обеспечения химической безопасности в Российской Федерации. СПб., 2007. С. 72–75.
22. Прозоровский В.Б. Фармакологическая характеристика нового антихолинэстеразного лекарственного средства аминостигмина / В.Б. Прозоровский, Л.В. Павлова, И.М. Сулова и др. // Эксперим. и клин. фармакол. 1992. Т. 55. № 1. С. 13–16.
23. Прозоровский В.Б. Аминостигмин как ингибитор холинэстеразы и средство устранения центрального холинонегативного синдрома / В.Б. Прозоровский, Л.В. Павлова, Г.А. Ливанов и др. // Актуальные проблемы теоретической и прикладной токсикологии. Тезисы доклада I Всероссийской конференции токсикологов. СПб., 1995. С. 42.
24. Прозоровский В.Б. Биохимическая характеристика аминостигмина — нового лекарственного антихолинэстеразного средства / В.Б. Прозоровский, В.И. Розенгарт, Т.В. Ардабьева и др. // Биохимия. Т. 61. № 4. 1996. С. 690–696.

25. Профилактика, клиника, диагностика и лечение острых отравлений в войсках : Методические указания. М.: ГВМУ МО РФ, 2010. 352 с.
26. Сомин И.Н. Новые реактиваторы холинэстеразы // Труды института токсикологии, посвященные 75-летию со дня основания. СПб., 2010. С. 333–343.
27. Сосюкин А.Е. Интенсивная терапия острых пероральных отравлений фосфорорганическими соединениями в клинике военно-полевой терапии / А.Е. Сосюкин, С.Г. Щербак, А.М. Сарана и др. // Вестн. Рос. военно-мед. акад. 2005. Т. 1. Вып. 14. С. 261–266.
28. Харкевич Д.А. Фармакология : Учебник. 6-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭО-ТАР-МЕД, 2002. 664 с.
29. Чепур С.В. Аллостерическое ингибирование холинэстеразы: подходы к повышению эффективности реактивации / С.В. Чепур, В.Н. Быков, М.А. Юдин и др. // Актуальные вопросы промышленной токсикологии. Материалы конференции. М., 2010. С. 219–222.
30. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека. Том 1. М., 2003. 1030 с.
31. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека. Том 2, М., 2003. 1035 с.
32. Acharya J. Synthesis and evaluation of novel bis-pyridinium oximes as reactivator of DFP-inhibited acetylcholinesterase / J. Acharya, A.K. Gupta, D.K. Dubey, S.K. Raza // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44. P. 1335–1340.
33. Bajgar J. Prophylactic Antidotes Against Nerve Agents the Gzech Army (PAN-PAL and TRANSANT) / J. Bajgar, J. Fusek, L. Sevelova, Y. Kassa // CB Medical Treatment Symposium. Spiez, Switzerland. 22–30 April, 2004. P. 7–10.

34. Bajgar J. Original Prophylactic Antidote Against Nerve Agents – TRANSANT (practical demonstration) / J. Bajgar, J. Fusek, L. Sevelova, Y. Kassa // CB Medical Treatment Symposium. Spiez, Switzerland. 22-30 April, 2004. P. 11–13.
35. Chemical Warfare Agents Toxicity at Low Levels / Ed. S.M. Somani, J.A. Romano. CRC Press. P. 261–301.
36. Delfino R.T., Figuero-Villar J.D. Nucleophilic Reactivation of Sarin-Inhibited Acetylcholinesterase : A Molecular Modeling Study // J. Phys. Chem. B. 2009. Vol. 113. No. 24. P. 8402–8411.
37. DiTargiani R.C. In search of a catalytic bioscavenger for the prophylaxis of nerve agent toxicity / R.C. diTargiani, L. Chandrasekaran, T. Belinskaya, A. Saxena // Chem. Biol. Interact. 2010, Feb. 20.
38. Dishovsky Ch. Toxicological and pharmacological study of HI-6. // CB Medical Treatment Symposium. 7–12 May 2000, Spiez, Switzerland. 2000. P. 13–14.
39. Dorandeu F. Efficacy of the ketamine-atropine combination in the delayed treatment of soman-induced status epilepticus / F. Dorandeu, P. Carpentier, D. Baulichon et al. // Brain Research. 2005. Vol. 1051. P. 164–175.
40. Gordon R.K. Polyurethane foam linked mammalian cholinesterases for decontamination and detection of OP NA / R.K. Gordon, D.M. Maxwell, D. Lenz // CB Medical Treatment Symposium. 7–12 May 2000. Spiez, Switzerland. 2000. P. 43.
41. Gordon R.K., Clarkson E.D. Rapid Decontamination of Chemical Warfare Agents : Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents / Ed. by R.C. Gupta // Acad. Press of Elsevier Inc., 2009. Chapt. 71. P. 1069–1081.

42. Handbook of Toxicology of Chemical Warfare / Ed. by R.C. Gupta // Acad. Press of Elsevier Inc., 2009. 1124 p.
43. Haefely W. The biological basis of benzodiazepine actions // J. Psychoactive Drugs. 1983. Vol. 15. No. 1, 2. P. 19–39.
44. Jeong H.C. Reactivation potency of fluorinated pyridinium oximes for acetylcholinesterases inhibited by paraoxon organophosphorus agent / H.C. Jeong, N.S. Kang, N.-J. Park, E.K. Yum, Y.-S. Jung // Bioorganic & Medical Chemistry Letters. 2009. Vol. 19. P. 1214–1217.
45. Kalisiak J. Amidine-Oxime: Reactivators for Organo-phosphate Exposure / J. Kalisiak, E.C. Ralph, J. Zhang // J. Med. Chem. 2011. Vol. 5. No. 9. P. 3319 –3330.
46. Kalisiak J. Nonquaternary Reactivators for Organophosphate-Inhibited Cholinesterases / J. Kalisiak, E.C. Ralph, J.R. Cashman // J. Med. Chem. 2012. Vol. 55. P. 465 –474.
47. Kuca K. Novel Oximes / K. Kuca, K. Musilek, D. Jun, J. Bajgar, J. Kassa // Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents. Acad. Press of Elsevier Inc., 2009. Chapt. 66. P. 997–1021.
48. Milatovic D., Jokanovic M. Pyridinium Oximes as Cholinesterase Reactivators in the Treatment of OP Poisoning / Ed. by R.C. Gupta // Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents. Acad. Press of Elsevier Inc., 2009. Chapt. 65. P. 985–996.
49. Myhrer T. Antiparkinson drugs used as prophylactics against nerve agents: studies of cognitive side effects in rats / T. Myhrer, S. Enger, P. Aas // Pharmacol. Biochem. Behav. 2008. Vol. 89. P. 633–638.
50. Patent US 20090176802. Antidotes to exogenous neurotoxic agents / J. Greeson, L. Lecanu, V. Papadopoulos // Publication date 09.07.2009.

51. Samnaliev J., Kassa J. A comparison of protective and anticonvulsive efficacy of two prophylactic mixtures in soman-poisoned rats // J. of Applied Biomedicine. 2004. Vol. 2. No. 2. P. 117–122.
52. Shih T.M. Control of nerve-agent-induced seizures is critical for neuroprotection and survival / T.M. Shih, S.M. Domiho, J.H. McDonough // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2003. Vol. 188. P. 69–80.
53. Schneider F. Atropin aerosol spray an alternative route of drug administration in the therapy of organophosphate poisoning // Suppl. Proceeding from the 6th CBW Protection Symposium. Stockholm, Sweden. May 10–15, 1998. P. 253.
54. Worek F. Reactivation of organophosphate-inhibited human AChE by combinations of obidoxime and HI-6 in vitro / F. Worek, N. Aurbek, H. Thiermann // J. Appl. Toxicol. 2007. Vol. 27. No. 6. P. 582–588.

### 3.2. Антидотная терапия лекарственных отравлений

Проблема острых отравлений лекарственными препаратами продолжает оставаться одной из актуальных интердисциплинарных задач клинической медицины. По данным IPCS ВОЗ (International Programme on Chemical Safety) отравления фармакологически активными соединениями занимают четвертое место по уровню экономического ущерба среди таких явлений, как войны, природные и техногенные катастрофы, и опережают травматизм и сердечно-сосудистые заболевания.



Рисунок 3.6 — Основы ведения пациента с экзотоксикозом

Из всего объема оказания экстренной медицинской помощи при данном виде патологии специфическая антидотная терапия, несмотря на усилия, предпринимаемые токсикологами и фармакологами всего мира, составляет незначительную часть (рисунок 3.6). В то же время антидотная терапия лекарственных отравлений должна носить безотлагательный характер, опережая и предупреждая развитие жизнеугрожающих осложнений. Так, по мнению W. Lee (1993), риск развития осложненного течения отравлений лекарственными препаратами значителен ввиду гепатотоксичности некоторых фармпрепаратов (таблица 3.2).

Наиболее распространенные антидотные средства, применяемые в клинической практике острых отравлений лекарственными препаратами, целесообразно рассматривать в контексте с классификацией антидотных средств, учитывающей тип антагонизма к токсиканту [3].

Химические (токсикотропные) противоядия влияют на физико-химическое состояние токсичного вещества в желудочно-кишечном тракте (активированный уголь, полисорб и др.), непосредственно связываются с токсикантами. Антидоты парентерального применения способны химически нейтрализовать свободно циркулирующие токсиканты, образовывать малотоксичные комплексы, ускорять выведение токсиканта из организма за счет «вымывания» из депо.

**Таблица 3.2. Перечень некоторых лекарственных препаратов и их комбинаций, способных служить причиной поражения печени, ведущего к острой печеночной недостаточности [22]**

<b>Нечастые причины</b>	<b>Редкие причины</b>	<b>Синергизм*</b>
Изониазид	Карбамазепин	Триметоприм + сульфаметоксазол
Вальпроат	Офлоксацин	Рифампицин + изониазид
Галотан	Кетоконазол	Ацетаминофен + изониазид
Фенитоин	Лизиноприл	Ацетаминофен + алкоголь
Сульфаниламиды	Ниацин	Амоксициллин + клавулановая кислота
Пропилтиоурацил	Лабеталол	
Амиодарон	Этопозид (VP-16)	
Дисульфирам	Имипрамин	
Дапсон	α-интерферон	
	Флутамид	

\* нередко встречающиеся комбинации в клинической практике

На протяжении более чем вековой истории сохраняет свою актуальность применение (в качестве неспецифического сорбента) активированного угля, 1 г которого, в частности, сорбирует: до 800 мг морфина, 700 мг барбитала, 300–350 мг других барбитуратов.

Применение антидотов данной группы предполагает и ускоренную эвакуацию связанных ядов из желудка через зонд.

Биохимические (токсико-кинетические) противоядия обеспечивают оптимальное изменение метаболизма токсичных веществ в организме или направления биохимических реакций, в которых они участвуют, не влияя на физико-химическое состояние самого токсиканта.

N-ацетилцистеин (N-АЦЦ) — препарат, получивший признание как корректор при отравлениях производными фенаcetина в связи с широким применением в амбулаторной практике ацетаминофена (син.: парацетамол, anacin-3, liquiprin, panadol, tempra, tylenol и др.) в составе различных противовоспалительных, жаропонижающих и анальгетических лекарственных препаратов.

Ацетаминофен быстро абсорбируется, пик концентрации создается через 30–120 минут; абсорбция может запаздывать при приеме ретардных форм препарата (*Tylenol Extended Release, Tylenol Arthritis*), а также при совместном приеме с опиоидами или холинолитиками. Объем распределения ( $V_d$ ) = 0,8–1 л/кг. Элиминация в виде нетоксичных глюкуронидных конъюгатов (90 %) или сульфатов. Период полувыведения 1–3 часа после приема терапевтической дозы и 12 часов после приема токсичной дозы ацетаминофена (200 мг/кг — для детей; 6–7 г для взрослых пациентов). Механизм гепатотоксичности ацетаминофена обусловлен токсичностью его метаболитов: один из метаболитов биотрансформации ацетаминофена в системе цитохрома P-450 (CYP2E1, CYP1A2) высокотоксичный N-ацетил-p-бензохинонимин (NAPQI)<sup>1</sup> в нормальных условиях быстро детоксифицируется глутатионом печени [18]. Наибольшая угроза NAPQI паренхиме печени наступает при истощении депо глутатиона (рисунок 3.7).

Антидотная (N-АЦЦ) терапия острого отравления ацетаминофеном направлена на введение извне недостающего количества субстрата (рисунок 3.7) для инактивации

<sup>1</sup> Ацетаминофен приобретает гепатотоксические свойства при его трансформации в реактивный метаболит — N-ацетил-p-бензохинонимин (NAPQI)

избытка NAPQI [13]. N-АЦЦ взрослым пациентам назначается: *per os* в дозе 140 мг/кг, затем 70 мг/кг каждые 4 часа (в общей сложности 17-кратно); внутривенно в дозе 150 мг/кг в течение 15–60 минут, затем 12,5 мг/кг в течение 4 часов, в последующие 16 часов — 6,25 мг/кг [10]. N-АЦЦ у детей применяется перорально и внутривенно, как и у взрослых пациентов, за исключением детей с массой тела < 40 кг, у которых при той же дозировке N-АЦЦ разводится до 40 мг/мл 5%-ным раствором глюкозы [20, 21]. При определении стратегии антидотной терапии у детей основой является применение номограммы Румэка-Мэттью (Rumack-Matthew) [19].

Витамин В6 (пиридоксин) предотвращает угнетение пиридоксальных ферментов при отравлениях противотуберкулезными препаратами, относящимися к производным изоникотиновой кислоты (изониазид, фтивазид, тубазид и т.д.).

При тяжелом остром отравлении гидразидами изоникотиновой кислоты в тканях резко снижается содержание пиридоксальфосфата. В основе этого эффекта лежит способность гидразидов вступать во взаимодействие с альдегидной группой пиридоксаля с образованием пиридоксальгидразонов, которые являются ингибиторами энзима пиридоксалькиназы. Это, в свою очередь, приводит к нарушению синтеза в цитоплазме нейронов пиридоксальфосфата — коэнзима многих ферментов (~20 энзимов), в том числе трансаминазы, декарбоксилазы аминокислот, аминоксидазы и др. Особенно страдает обмен ГАМК — тормозного нейромедиатора ЦНС.

Пиридоксин — антагонист гидразидов; в организме, трансформируясь в пиридоксаль, вытесняет пиридоксальгидразон из связи с пиридоксалькиназой, восстанавливая ее активность. В итоге нормализуется содержание пиридоксальфосфата в тканях, устраняются многие неблагоприятные эффекты гидразидов, в частности, судорожный синдром.

Витамин К (производное нафтохинона) — алиментарный фактор, необходимый для осуществления нормального процесса свертывания крови, впервые был синтезирован Ислером (Isler) в 1951 году. Витамин К малотоксичен, имеет широкий терапевтический диапазон. Показанием к применению витамина К служит токсическое действие антикоагулянтов (дикумаринов), сопровождающееся геморрагическим синдромом. В этом случае для повышения уровня протромбина вводится витамин К. Поскольку препарат является антагонистом дикумариновых веществ, эффект наступает довольно быстро (до 6 часов).

## Ацетаминофен

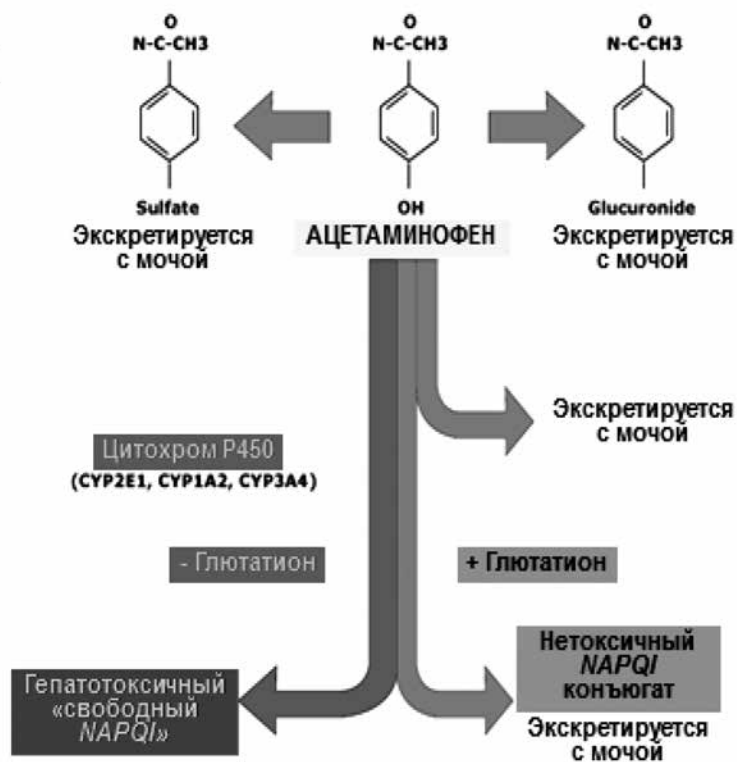


Рисунок 3.7. Пути биотрансформации ацетаминофена в организме пациента по M. Halsey-Claps [11]

Протаминсульфат (специфический антагонист гепарина) является соединением нуклеиновой кислоты, выделенным при исследовании клеточного ядра [16]. Подобные протамины также были выделены и из спермы различных видов рыб (лосося, сельди, макрели и пр.). Эффективность применения протамина (сальмина, полученного из лосося) при кровотечении, спровоцированном гепарином, впервые установил Э. Джорпес (E. Jorpes) [14].

Значение протаминсульфата (сальминсульфата) для терапии антикоагуляционных расстройств, связанных с передозировкой гепарина, состоит в его непосредственной способности инактивировать гепарин. Протаминсульфат образует комплекс с гепарином, аффинитет которого выше, чем у гепарина с антитромбином (III). Это способствует диссоциации гепарина из комплекса с антитромбином (III) и его precipitation в виде гепарин-протаминового комплекса [8]. Это действие протаминсуль-

фата проявляется *in vitro* [7] и *in vivo* [14]. Показано, что 40–50 мг протаминасульфата нейтрализуют действие 50 мг гепарина (5000 ЕД), при этом медленное внутривенное введение протаминасульфата нивелирует его токсические проявления [17]. Действие препарата после внутривенного введения наступает мгновенно и продолжается в течение 2 часов. Доза препарата зависит от способа введения гепарина:

— при болюсных инъекциях гепарина расчетная доза протамина уменьшается в зависимости от времени, прошедшего от момента введения гепарина, так как он непрерывно элиминируется из организма (таблица 3.3);

**Таблица 3.3. Пересчет вводимой дозы протаминасульфата с учетом времени, прошедшего с момента передозировки гепарина**

<b>Время после инъекции гепарина</b>	<b>Доза протамина на 100 МЕ гепарина</b>
15–30 минут	1–1,5 мг
30–60 минут	0,5–0,75 мг
Свыше 2 часов	0,25–0,375 мг

— если гепарин вводился внутривенно капельно, необходимо прекратить его инфузию и ввести 25–30 мг протамина;

— при подкожном введении гепарина доза протамина составляет 1–1,5 мг на каждые 100 МЕ гепарина (первые 25–50 мг протамина следует вводить внутривенно медленно; оставшуюся дозу — внутривенно капельно в течение 8–16 часов);

— в случае использования экстракорпорального кровообращения при оперативном вмешательстве доза протамина составляет 1,5 мг на каждые 100 МЕ гепарина;

— не следует вводить более 150 мг протамина в течение 1 часа.

Фармакологические (симптоматические) противоядия оказывают свое действие в силу фармакологического антагонизма с токсичными веществами.

Оценка состояния сдвига в медиаторных системах при отравлении лекарственными препаратами является основой диагностики и купирования острых отравлений. Гетерогенность рецепторов, универсальность медиаторной регуляции позволяют воздействовать на многие проявления избирательной токсичности при отравлениях лекарственными препаратами [1].

Антихолинэстеразные средства применяются, прежде всего, при передозировке атропиноподобными соединениями. Антихолинэстеразные препараты дифференцируют на средства проникающие через ГЭБ (пиридостигмин, физостигмин, аминостигмин, галантамин) и не проникающие через ГЭБ (мидокалм, прозерин, эзерин).

Анализ совокупности центральных и периферических эффектов (по выраженности воздействия) холинолитиков позволяет выбрать оптимальный антидот с учетом особенностей его фармакологического действия [2]. Так, антидотное действие аминостигмина, применяемого при купировании холинолитического синдрома, проявляется: по способности устранять токсический галлюцинаторно-бредовой синдром (эфедрин > амитриптилин > мелипрамин > димедрол); по скорости развития эффекта (мелипрамин > амитриптилин = эфедрин > тизерцин); по длительности действия (димедрол > эфедрин > мелипрамин > амитриптилин); по пробуждающему действию (антидепрессанты > нейролептики).

Антихолинэстеразные средства (аминостигмин, прозерин) применяются и при отравлении d-тубокурарином.

Тубокурарина хлорид (*Tubocurarine chloridum*) относится к миорелаксантам недеполяризующего действия — веществам, снижающим тонус скелетной мускулатуры с уменьшением двигательной активности вплоть до полного обездвиживания. Физиологическая активность тубокурарина проявляется в расслаблении произвольной поперечно-полосатой мускулатуры (курариновый паралич) за счет избирательного связывания со специфическими участками холинзависимых мембран Н-холинореактивных двигательных нейронов. Иницируемый тубокурарином процесс миорелаксации распространяется сверху вниз от мимической мускулатуры до пальцев нижних конечностей. Восстановление функций происходит в обратном порядке. В больших дозах тубокурарин вызывает паралич дыхательной мускулатуры и гибель от остановки дыхания.

Глюкагон — полипептидная цепь из 29 аминокислот, синтезируемая α-клетками островков Лангерганса (из стенки тонкого кишечника выделен энтероглюкагон, обладающий аналогичными свойствами [4]), являющаяся физиологическим антагонистом инсулина: оказывает гипергликемическое и спазмолитическое действие. Глюкагон, взаимодействуя со специфическими рецепторами поверхности клеток

органов-мишеней (печень, скелетная мускулатура) опосредованно, через GS белки, активирует аденилатциклазу — фермент, переводящий АТФ в цАМФ, который, в свою очередь, повышает активность фосфоорилазы. Последняя расщепляет гликоген в печени (и мышцах) до глюкозы, инактивирует гликогенсинтетазу, стимулируя процессы гликогенолиза и глюконеогенеза. Глюкагон, являясь наиболее сильным из известных гликогенолитических гормонов, вызывает быстрое повышение уровня глюкозы в крови.

Для лечения гипогликемии взрослым и детям с массой тела более 20 кг препарат назначается в дозе 0,5–1,0 мг (подкожно, внутримышечно или внутривенно); детям с массой тела менее 20 кг — в дозе 20–30 мкг/кг. В течение 15 минут после первого применения возможно одно или два дополнительных введения в той же дозе.

Время наступления гипергликемического действия при внутривенном, внутримышечном и подкожном введении глюкагона составляет соответственно 5–20 минут, 15–26 минут, 30–45 минут. Продолжительность эффекта — 90 минут.

В тканях миокарда глюкагон возбуждает глюкагоновые рецепторы 2-го типа, увеличивая концентрацию внутриклеточного инозинтрифосфата, снижает содержание внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и расслабляет гладкие мышцы. Вызывает расслабление гладкой мускулатуры желудка и кишечника. Время наступления спазмолитического эффекта при внутримышечном введении — около 10 минут; продолжительность действия при введении 1–2 мг составляет 10–30 минут. При внутривенном введении эффект наступает к концу первой минуты; продолжительность действия при введении 0,25–0,5 мг — 10–20 минут (до 25 минут при введении 2 мг). Глюкагон в качестве антидота показан при гипогликемии, развивающейся при передозировке инсулина, а также при отравлениях блокаторами кальциевых каналов и отравлениях  $\beta$ -адреноблокаторами.

Блокаторы кальциевых каналов: фенилалкиламины (верапамил и др.), бензодиазепины (дилтиазем и др.), производные дигидропиридина (нифедипин, фелодипин, нимодипин, никардипин, амлодипин, лерканидипин) — вызывают блокаду кальциевых каналов L-типа. В терапевтических дозировках производные дигидропиридина преимущественно действуют на состояние сосудистого тонуса; производные фенилалкиламина и бензодиазепина — на сердечную деятельность.

Суицидальные попытки отравления блокаторами кальциевых каналов — наиболее частая причина летального исхода от острых лекарственных отравлений в Австралии [6]. Клиническая смерть при отравлениях этими препаратами сопровождается коллаптоидной реакцией, периферической вазодилатацией, сердечной недостаточностью, нарушением сердечной проводимости. Экстракардиальные проявления — гипергликемия, лактат ацидоз, судороги, некардиогенный отек легких.

Алгоритм оказания экстренной медицинской помощи при остром отравлении блокаторами кальциевых каналов (рисунок 3.8), помимо симптоматической терапии, включает препараты кальция (хлористый кальций, глюконат кальция) и глюкагон [5, 11, 15].



Рисунок 3.8. Алгоритм оказания экстренной медицинской помощи при отравлении блокаторами кальциевых каналов или передозировке β-адреноблокаторов

Фармакологическое действие глюкагона осуществляется непосредственно за счет повышения содержания цАМФ в клетке, не оказывая влияния на состоя-

ние кальциевого потока. Глюкагон вводят в начальной дозе 50 мкг/кг внутривенно. Клиническая эффективность применения глюкагона при поражении блокаторами кальциевых каналов выражена в меньшей степени, чем в случае передозировки  $\beta$ -адреноблокаторов. При отравлении блокаторами кальциевых каналов глюкагон вводится однократно (внутривенно в дозе 2 мг); поддерживающие дозы подбираются индивидуально в зависимости от состояния больного. При отравлении  $\beta$ -адреноблокаторами — вводится внутривенно инфузионно из расчета 5–50 мкг/кг, затем внутривенно капельно со скоростью 1–5 мг/ч [8].

Флумазенил — конкурентный блокатор бензодиазепиновых рецепторов, является антидотом отравлений бензодиазепинами. Начальное введение — в дозе 0,5–5 мг в течение 3–5 минут при одновременном титровании дозы. Противопоказаниями могут служить имевшиеся в анамнезе судорожные приступы, зависимость от препаратов бензодиазепинового ряда, одновременный прием трициклических антидепрессантов. Детям флумазенил вводится в дозе от 0,005 до 0,2 мг в течение 3–5 минут с титрованием эффекта [10].

Налоксон — антидот острых отравлений опиоидами — представляет собой структурный аналог морфина, отличающийся наличием аллильного остатка вместо метильного (в морфине) у атома азота пиперидинового кольца. Вводится в дозе 0,1–0,4 мг (внутривенно) при отсутствии признаков респираторной депрессии; 1–2 мг (внутривенно) — при наличии признаков респираторной депрессии [10].

#### *Антитоксическая иммунотерапия*

Данный вид антидотной терапии используется преимущественно при лечении отравлений природными ядами (укусы змей, насекомых) в виде антитоксических сывороток (противозмеиная «против яда гадюки», противокаракуртовая и др.). В последние годы широкое распространение получают различные моновалентные сыворотки для лечения отравлений как природными ядами, так и лекарственными препаратами (таблица 3.4).

Наряду с рассмотренными выше, к числу наиболее распространенных в клинической практике средств антидотной терапии лекарственных отравлений относятся антидоты, приведенные в таблице 3.5.

Таблица 3.4. Средства иммунотоксикотерапии отравления лекарственными препаратами

Год	Фрагмент антитела	Вид	Показание
1976	Anti-Digoxin F(ab)	ovine	Дигоксин, дигитоксин, дигиталис, Nerium oleander, Scilla maritime, Taxus baccata, Toad bufo
1993	Anti-Colchicine F(ab)	ovine	Колхицин
1995	Anti-TCA F(ab)	murine	Трициклические антидепрессанты
1995	Anti-Desipramine F(ab)	ovine	Дезипрамин
2011	Анти-кокаиновая сыворотка на основе кокаинового гаптена GNC	murine	Кокаин
2012	Анти-героин	rabbit	Опиоиды

Примечание: ovine – овечий; murine – морская свинка; rabbit – кроличий

Таблица 3.5. Распространенные антидотные средства терапии лекарственных отравлений [8]

Антидот	Токсическое действие
Атропин	холинергический синдром
Аминостигмин	холинолитический синдром
Налоксон	опиоидный синдром
Циклодол	экстрапирамидный синдром
N-ацетилцистеин	ацетаминофен
Дигифаб	сердечные гликозиды
Трициклические антидепрессанты	амитриптилин
Препараты кальция	блокаторы кальциевых каналов
Флумазенил	передозировка производных бензолиазепина
Протаминсульфат	передозировка гепарина
Глюкагон	$\beta$ -блокаторы и блокаторы кальциевых каналов

Антидот	Токсическое действие
Сандостатин	сульфонилмочевина
Липидная эмульсия	местные анестетики
Лейковорин	метотрексат
Витамин К (викасол)	кумарины
Пиридоксин (вит. В6)	гидразиды изоникотиновой кислоты

## **Список источников**

1. Аничков С.В. Нейрофармакология. Руководство. Л. Медицина. 1982. 384 с.
2. Афанасьев В.В. Острые отравления синаптотропными средствами (патогенез, клиника, диагностика, лечение с позиции медиаторного действия ядов) : Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. ВМА СПб. 1994. 39 с.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология : Учебник. 3-е издание, перераб. и доп. М.: Медицина, 1999. 416 с.
4. Сатоскар Р.С., Бандаркар С.Д. Фармакология и фармакотерапия : в 2 т. // Т. 2. Пер. с англ. М.: Медицина, 1986. 432 с.
5. Anderson A., Henry K. Calcium-channel blocker overdose // Clin. Pediatr. Emerg. Med. 2005. Vol. 6. No. 2. P. 109–115.
6. Buckley N.A. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning: a systematic review and critical analysis of the evidence / N.A. Buckley et al. // Toxicol. Rev. 2005. Vol. 24. No. 2. P. 75–92.
7. Chargaff O. et al. // J. Biol. Chem. 1938. 122. 153. [http://www.jbc.org/search?author1=Chargaff+&fulltext=&pubdate\\_year=1938&volume=&firstpage=&submit=yes](http://www.jbc.org/search?author1=Chargaff+&fulltext=&pubdate_year=1938&volume=&firstpage=&submit=yes)
8. Diaz J. Color atlas of human poisoning and envenoming. CRC Press, 2006. 537 p.

9. Henry K., Harris C.R. Deadly ingestions // *Pediatr. Clin. North. Am.* 2006. Vol. 53. No. 2. P. 293–315.
10. Frithsen I.L., Simpson W.M. Recognition and Management of Acute Medication Poisoning // *Am. Fam. Physician.* 2010, Feb. 1. Vol. 81. No. 3. P. 316–323.
11. Halsey-Claps M. Oral N-acetylcysteine (N-AC, Mucomist®) and Intravenous (Acetadote®) // *Toxicology Letter. The NY State Poison Centers.* 2005. Vol. X. No. 4. P. 7.
12. Heard K.J. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. No. 3. P. 285–292.
13. Jorpes E., Edman P. Thaning T: Neutralisation of action of heparin by protamine // *Lancet.* 1939. Vol. 2. P. 975–976.
14. Kerns W. 2nd. Management of beta-adrenergic blocker and calcium channel antagonist toxicity // *Emerg. Med. Clin. North. Am.* 2007. Vol. 25. No. 2. P. 309–331.
15. Miescher J.F. Ueber die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen / In F. Hoppe-Seylers ed. // *Med.-chem. Untersuchungen.* Berlin, 1866–1871. Heft 4. P. 441–460.
16. Parkin K. et al. // *J. Lab. Clin. Med.* 1947. Vol. 32. P. 1390.
17. Rowden A.K. Acetaminophen poisoning / A.K. Rowden, J. Norvell, D.L. Eldridge, M.A. Kirk // *Clin. Lab. Med.* 2006. Vol. 26. No. 1. P. 49–65.
18. Rumack B.H., Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity // *Pediatrics.* 1975. Vol. 55. No. 6. P. 871–876.

19. Sung L. Dilution of intravenous N-acetylcysteine as a cause of hyponatremia / L. Sung, J.A. Simons, N.L. Dayneka // *Pediatrics*. 1997. Vol. 100. No. 3. P. 389–391.
20. White M.L., Liebelt E.L. Update on antidotes for pediatric poisoning // *Pediatr. Emerg. Care*. 2006. Vol. 22. No. 11. P. 740–746.
21. William M. Lee. Acute Liver Failure // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. P. 1862–1872.

### 3.3. Антидотная терапия отравлений тяжелыми металлами

Металлотоксичность развивается в связи с перегрузкой тканей организма либо тяжелыми металлами, либо их соединениями, образующимися в ходе химической трансформации. Большинство металлов способны формировать ковалентные связи с углеродом, образуя металлоорганические соединения. Металлы и их композиции препятствуют работе таких органов и систем, как ЦНС, система гемопоэза, паренхиматозные органы и т.п. (рисунок 3.9).



Рисунок 3.9. Токсические эффекты тяжелых металлов [1]

Определение содержания тяжелых металлов в биопробах — достаточно сложный и трудоемкий процесс; проведение адекватной специфической терапии — еще более сложная задача [12]. Терапия отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка, наряду с патогенетической и симптоматической терапией, включает проведение антидотной детоксикации: ранние мероприятия по выведению токсиканта из организма и специфическую антидотную терапию. Из средств антидотной терапии, используемых при отравлении солями тяжелых металлов, особое значение придается комплексообразователям — хелатирующим агентам (хелаторам).

К этим средствам относится большая группа веществ, мобилизирующих и ускоряющих элиминацию из организма металлов путем образования с ними водорастворимых малотоксичных комплексов, легко выделяющихся через почки (рисунок 3.10).

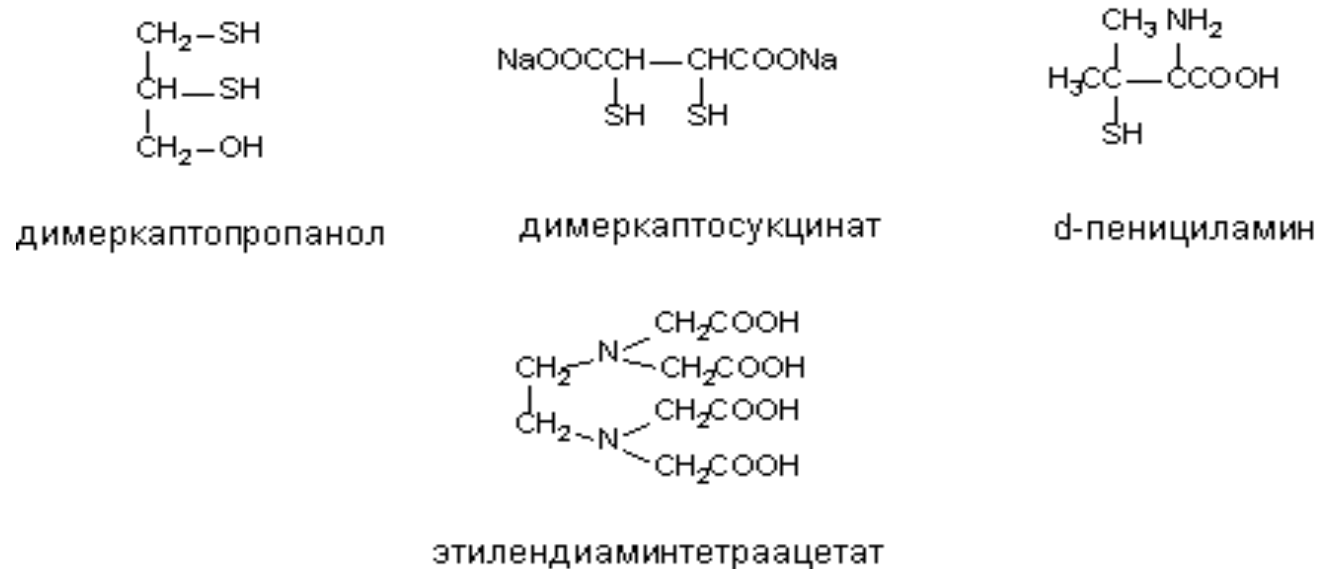


Рисунок 3.10. Структура некоторых комплексообразователей

По химическому строению комплексообразователи классифицируют на следующие группы:

- производные полиаминполикарбоновых кислот (ЭДТА, пентацин и т.д.);
- дитиолы (БАЛ, унитиол, 2,3-димеркаптосукцинат);
- монотиолы (d-пенициламин, N-ацетилпенициламин);
- разные (десфериоксамин, прусская синь и т.д.).

Производные полиаминполикарбоновых кислот активно связывают свинец, цинк, кадмий, никель, хром, медь, марганец, кобальт. Дитиольные комплексообразователи используются для выведения из организма мышьяка, ртути, сурьмы, кобальта, цинка, хрома, никеля (таблица 3.6).

**Таблица 3.6. Преимущественное сродство комплексообразователей к некоторым металлам [4]**

<b>Комплексообразователь</b>	<b>Металл</b>
Унитиол (БАЛ)	Hg, As, Sb, Co, Zn, Cr, Ni
Димеркаптосукцинат	Hg, Pb
Д-пенициламин	Cu, Hg, Pb
Диэтилдитиокарбамат	Cu, Tl, Ni
ЭДТА	Pb, Cd, Ni, Cr, Cu, Mn, Co

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

В 40-х годах прошлого века Г. Шварценбах обратил внимание на необычную способность некоторых веществ (главным образом органических аминополикарбоновых кислот) образовывать растворимые комплексные соединения с катионами металлов. Подобные соединения получили название комплексоны [2]. Первый из соединений рассматриваемого ряда — этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) — был запатентован немецкой фирмой «И. Г. Фарбениндустри» еще в конце 1930-х годов [5], но как антидот получил признание лишь спустя 10 лет, после установления факта ускорения выведения из организма тяжелых и других металлов.

В дальнейшем было показано, что предпочтительными лигандами для ионов таких элементов, как  $Pb^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $As^{3+}$ , являются тионаты и амины. Фрагменты аминокислот (цистамина -Cys-Cys)<sup>2</sup>, фрагменты различных белков также обладают металлосвязующими свойствами. Серосодержащие аминокислоты метионин и цистеин, *N*-ацетилцистеин, ацетилованный аналог цистеина, метаболиты метионина, трипептид глиатиона участвуют в хелации и выведении металлов из организма человека [12].

В таблице 3.7 приведен перечень основных комплексообразователей, применявшихся и применяющихся в клинической практике.

Таблица 3.7. Старые и некоторые новые хелатирующие агенты

№	Год	Хелатор	Показания
1	1940-е	Димеркапрол (БАЛ)	<i>As, Pb, Hg, Au, Sb, Bi</i>
2	1950–1952	<i>EDTA, Na<sub>2</sub>EDTA</i>	гиперкальцемия
3	1953	<i>CaNa<sub>2</sub>EDTA</i>	<i>Pb, Fe, Cu, Co, Zn, Ca</i>
4	1959	<i>CaNa<sub>2</sub>DTPA</i>	Радиоактивные элементы (Плутоний <sup>238</sup> )
5	1960	<i>DMPS, DMSA</i>	<i>As, Pb, Hg, Cd, Cu, Co</i>
6	1960	<i>D</i> -пеницилламин	<i>Cu, Hg, Zn, Pb, Fe</i>
7	1965	Десфероксамин	<i>Fe, Al</i>
8	1974	Кобальт <i>EDTA</i>	<i>CN</i>
9	1982	Trientine	<i>Cu</i>

*2,3-димеркаптопропанол (димеркапрол) — британский антилюизит (БАЛ) — неспецифичный хелатор металлов, растворенный на арахисовом масле, предназначен прежде всего для терапии острых поражений люизитом (арсином). Это был первый антидот, целенаправленно созданный на основе изучения механизма действия токсиканта (люизита). Британские ученые Р. Питерс, Л. Стоукен и Р. Томсон предположили, что люизиту можно противопоставить химическое соединение с такими же тиоловыми группами, как у биомишени люизита — дигидролипоевой кислоты. БАЛ, действуя как буфер, подставляет токсиканту свои тиоловые группы и тем самым лимитирует нарушения обмена веществ. Эффект антидота при отравлении люизитом обуслов-*

лен его способностью не только образовывать прочные циклические соединения со свободно циркулирующим в крови люизитом, но и вытеснять его из соединений со структурами биомишени, реактивируя дигидролипоевую кислоту (рисунок 3.11).

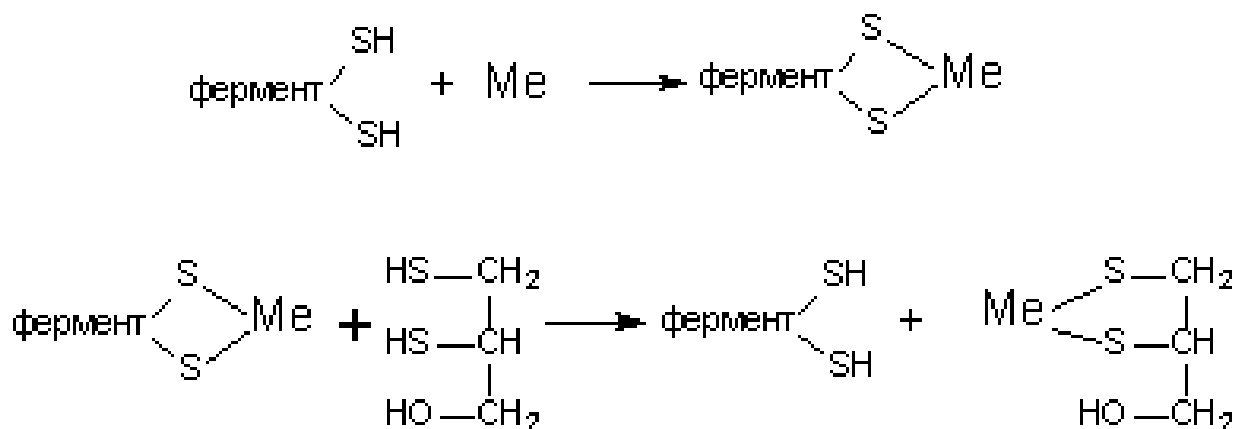


Рисунок 3.11. Механизм антидотного действия комплексообразователя (БАЛ) при отравлении металлами (Me)

БАЛ показан для хелации элементарного и неорганического мышьяка, совместного применения с кальций динатриевой солью ЭДТА при терапии острых поражений свинцом, предупреждения развития свинцовой энцефалопатии. Антидот вводится глубоко внутримышечно в дозе 2,5 мг/кг каждые 4–6 часов четырехкратно.

Недостатками антидота является плохая растворимость в воде (для парентерального введения препарат необходимо предварительно нагревать), узкая широта терапевтического действия (соотношение эффективной дозы к токсической оценивается как 1:4).

Таблица 3.8. Сравнительная характеристика димеркаптохелаторов

Показатель	Унитиол (DMPS, димавал, 2,3-димеркапто-1-пропансульфоновая кислота)	БАЛ (BAL, 2,3-димеркапто-1-пропанол)
Растворимость	+	–
Жирорастворимость	низкая	высокая
Биодоступность	внутриклеточная	внутриклеточная

Показатель	Унитиол (DMPS, димавал, 2,3-димеркапто-1-пропансульфоновая кислота)	БАЛ (BAL, 2,3-димеркапто-1-пропанол)
Путь введения	в/в, в/м, per os*	в/м
Токсичность	низкая	высокая
Побочное действие	Озноб, лихорадка, кожные реакции, эритема, рост трансаминаз, снижение артериального давления	гипертензия, лихорадка, потливость, болезненность инъекции, тошнота, рвота, головная боль, лакримация, саливация, ринорея

\*Примечание: возможно проведение промывания желудка (2–3 раза в сутки) с введением 50–100 мл 5%-го раствора унитиола через зонд для связывания невсосавшегося яда

Унитиол — 2,3-димеркаптопропансульфонат натрия (ДМПС), разработан советскими учеными под руководством А.И. Черкеса и В.Е. Петрунькина в начале 1950-х годов и лишен недостатков, присущих БАЛ (таблица 3.8).

ДМПС — универсальный малотоксичный антидот (терапевтическая широта оценивается как 1:20) показан при отравлениях люизитом, солями металлов (меди, железа, ртути, мышьяка, таллия, свинца, кальция) и др. Дозы и способы применения рассмотрены в Приложении 4 (таблица П-4).

*Производные этилендиаминтетраацетата (ЭДТА).*

Механизм антидотного действия производных ЭДТА состоит в обмене имеющегося в молекуле иона ( $Ca^{2+}$ ,  $Na^{+}$  и др.) на более тяжелый металл (обычно свинец) с образованием прочного, неионизированного, водорастворимого хелатора, способного экскретироваться с мочой.

Первоначально ЭДТА предлагался в виде натриевой соли ( $NaEDTA$ ), которая, как оказалась, способствует выведению Са с мочой, что приводило к гипокальциемии и риску появления тетании. Для устранения этого нежелательного эффекта была предложена кальций-динатриевая соль для лечения отравлений свинцом.

*Кальций-динатриевая соль этилендиаминтетраацетата ( $CaNa_2EDTA$ )* представляет собой кристаллическое вещество со слабокислотными свойствами, легко растворимое в воде и нерастворимое в органических растворителях. С катионами образует хелатные комплексные соединения. Препарат показан для лечения отравлений свинцом. Один грамм-ион комплексона связывает один грамм-ион металла независимо от валентности последнего [5].

*Pb-EDTA* комплекс имеет высокую стабильность (таблица 3.9), обеспечивает экскрецию *PbNa<sub>2</sub>EDTA*, не оказывая выраженного влияния на содержание Ca в организме [12].

Таблица 3.9. Шкала константы стабильности комплекса «ЭДТА-металл» [12]

Металл	Na	Li	Ba	Sr	Mg	Ca	Mn	Fe	Co	Zn	Cd	Pb	Ni
K (log)	1,7	2,8	7,8	8,6	8,7	10,6	13,4	14,4	16,1	16,1	16,4	18,3	18,4

Препарат плохо всасывается в пищеварительном тракте (< 5 %), поэтому вводится только парентерально: в виде внутримышечных инъекций на новокаине или внутривенных на физиологическом растворе (глюкозе) каждые 8–24 часа. Внутривенным введением препарата достигается хорошая абсорбция. *CaNa<sub>2</sub>EDTA* не метаболизируется в организме и выводится экскреторным путем гломерулярной фильтрации, почти не трансформируясь в моче (период полуэлиминации препарата — от 1,4 до 3 часов у взрослых, полное выведение — в течении 24 часов).

Длительная терапия *CaNa<sub>2</sub>EDTA* приводит к истощению депо таких металлов как цинк, железо, медь, марганец и др. Риск, связанный с применением *CaNa<sub>2</sub>EDTA*-терапии, значителен (тератогенные эффекты, аритмии, тетания и пр.). Отмечается необходимость введения цинка во время и после окончания хелаторной терапии.

*Ca* или *Zn* тринатрий диэтилентриамин пентаацетат (*CaNa<sub>3</sub>DTPA* или *ZnNa<sub>3</sub>DTPA*) показаны при поражении соединениями плутония и такими элементами, как калифорний и америций. Они эффективны при отравлении кобальтом, цинком и кадмием в эксперименте. *CaNa<sub>3</sub>DTPA* и *ZnNa<sub>3</sub>DTPA* из-за плохого всасывания в пищеварительном тракте вводятся парентерально или ингаляцией небулайзером. Препараты не рекомендованы для длительной терапии в связи с сохраняющейся тератогенностью.

Суцимер (диметилантарная кислота, *DMSA*) — водорастворимый, менее токсичный и более специфичный при хелации свинца препарат. Показан при отравлении свинцом (при содержании в крови Pb, превышающем 45 мкг/л). Применяется перорально (по 30 мг/кг/день пятикратно), не хелатируя при этом необходимые организму металлы (Cu, Fe, Mn, Zn). Не получил одобрения при терапии отравлений ртутью и мышьяком.

*D*-пеницилламин (*ДПА*) — диметилцистеин-тримеркаптовалин содержащая сульфгидрильную группу аминокислота, являющаяся продуктом деградации пенициллина.

Используется только *D*-изомер (т.к. *L*-изомер способен индуцировать неврит *n. opticus*). ДПА — неспецифичный хелатор ( $Cu > As, Hg, Pb$ ); механизм действия подобен действию сукцимера, но менее эффективен (наибольшая активность проявляется при поражении медью — болезнь Вильсона-Коновалова). Хорошо всасывается из пищеварительного тракта и может назначаться *per os* (10 мг/кг/день с повышением на 10 мг/кг/еженедельно до 30 мг/кг/день, 10-недельным курсом). Максимальная концентрация в плазме достигается в первые 4 часа. Минимальное количество вещества подвергается метаболизму в печени до дисульфидов, а большая часть выделяется в неизменном виде с мочой (период полувыведения варьируется от 1 до 7 часов). Из наиболее серьезных побочных эффектов отмечается тромбо- и лейкопения (5%–15%), а также аутоиммунные нарушения (пузырчатка, ДПА-индуцированная люпус-волчанка, полидерматомиозит, миопатия, дерматиты, синдром Стивенса-Джонсона, мембранозная гломерулопатия, пневмонит). ДПА — обладает тератогенным потенциалом, способен вызывать кожную, костную и мышечную патологию развития плода. Наиболее значимое противопоказание к назначению препарата — риск аллергических реакций к пенициллину и развитие почечной недостаточности. Назначение препарата пациентам, получающим терапию препаратами золота, противомаларийными, цитотоксическими препаратами, фенилбутазоном, оксифенилбутазоном недопустимо во избежание более серьезных побочных эффектов.

*Дефероксамин (десферал)*<sup>2</sup> — хелатирующий агент, обладающий выраженным аффинитетом к ионам трехвалентного железа. Препарат рекомендован для внутривенного введения, так как его биодоступность при пероральном приеме крайне низка. В комплексе с ионами железа препарат быстро экскретируется в виде ферриоксамина, в основном почками, (на одну треть — с каловыми массами). Период полувыведения ферриоксамина составляет около 6 часов, почечный клиренс варьируется от 516 до 1766 л/кг в час. Пероральный прием дефероксамина не снижает всасывание низких доз железа в организме человека [9]. Внутримышечное введение препарата не рекомендовано из-за частого нарушения периферической микроциркуляции у пациентов

<sup>2</sup> К новым антидотам при отравлениях железом относится пероральный хелатирующий лекарственный препарат — деферипрон, NaHBED (N, N'-Bis (2-hydroxybenzylethylene-diamine-N, N'-diacetic acid (HBED). Синтетический гексадентатный лиганд является высокоаффинной формой, селективно связывающей железо (клиренс железа выше в 2–3 раза, чем у десферала), при необходимости может вводиться внутривенно в виде натриевой соли.

[6]. При непрерывной внутривенной инфузии рекомендуемая доза дефероксамина составляет 15 мг/кг в час.

*Ферроцин* — комплексобразующее соединение. Предназначен для использования в ЧС, связанных с загрязнением окружающей среды радиоактивными изотопами [3, 8, 11]. Опыт ликвидации последствий чернобыльской аварии показал эффективность ферроцина как средства выведения радиоактивных изотопов (цезия, рубидия, таллия и ряда других продуктов деления урана) из организма человека и сельскохозяйственных животных. Назначается в дозе 250 мг/кг в сутки на 4 приема (перорально).

Кроме того, сорбенты на основе ферроцина применяются для контроля загрязнения природных водных объектов изотопами цезия и для оценки последствий этого загрязнения.

В качестве препарата, предназначенного для выведения  $^{137}\text{Cs}$ , в США выпускается ферроцианид железа (нерастворимая берлинская лазурь) — фармацевтический продукт под торговой маркой Radiogardase®; в РФ лекарственная таблетированная форма ферроцина выпускается ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России.

Перечень других химических соединений, применяемых при отравлении металлами, приведен в таблице 3.10.

Таблица 3.10. **Некоторые антидоты, применяемые при поражении металлами** [7]

№	Металл	Антидот
1	Цезий	Калия цианоферрат (хелатор)
2	Калий	Натрия полистирола сульфонат (лиганд)
3	Литий	Натрия полистирола сульфонат (лиганд)
4	Никель	Дитиокарб (диэтилдитиокарбамат)
5	Платина	Дитиокарб (диэтилдитиокарбамат)
6	Таллий	Прусский голубой (хелатор)
7	Уран	Галлиевая кислота

Имеющиеся антидоты, предназначенные для применения при отравлении металлами и соединениями на их основе, в силу рассмотренных причин не в полной мере удовлетворяют клиническую токсикологию. Это обстоятельство актуализирует не-

обходимость расширения спектра антидотных средств и стратегии их применения (рисунок 3.11).

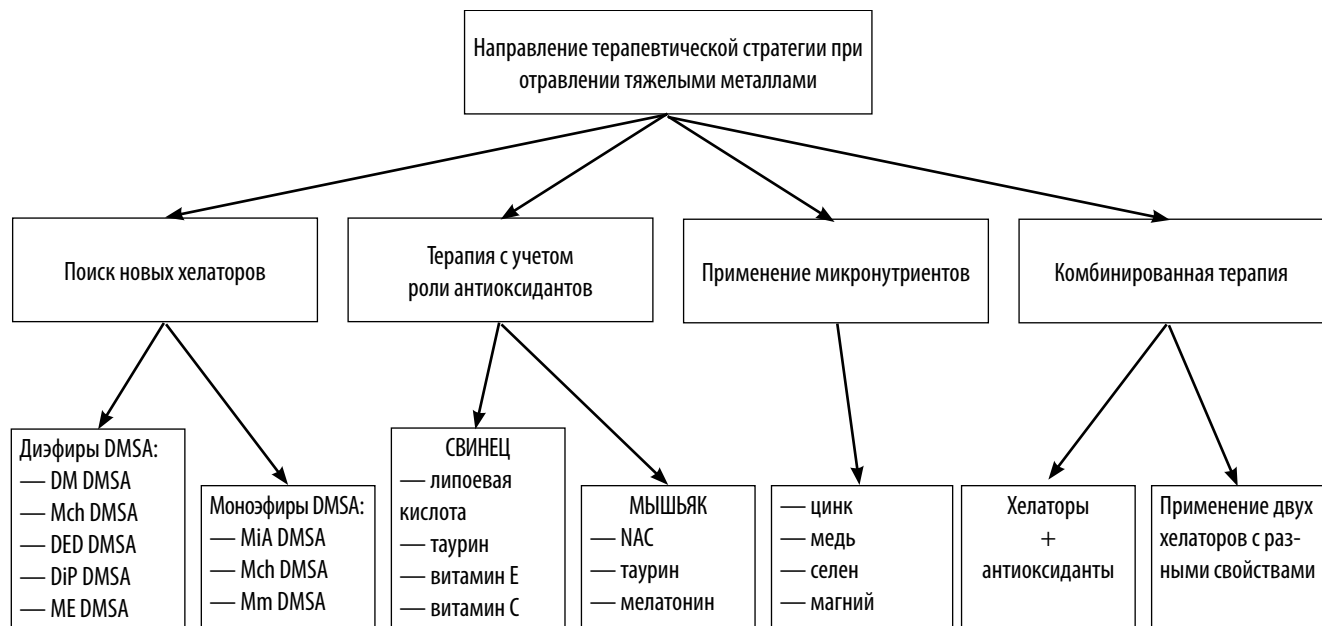


Рисунок 3.11 – Направление терапевтической стратегии при поражении тяжелыми металлами [10]

## **Список источников**

1. Большой Д.В. Токсические эффекты тяжелых металлов. / Д.В. Большой и соавт. // Сб. материалов Российской научной конференции «Медико-биологические проблемы токсикологии и радиологии». СПб. 2008. С. 89-90.
2. Васильев В.П. Комплексоны и комплексоны // Соросовский образовательный журнал. 1996. № 4. С. 39–44.
3. Донецкая Е.В. Берлинская лазурь как средство профилактики при хроническом поступлении Cs-137 и Sr-90 // Гиг. и сан. 1970. Т. 12. С. 47–93.
4. Куценко С.А. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита : Учебник / С.А. Куценко, Н.В. Бутомо, А.Н. Гребенюк и др. Под ред. С.А. Куценко. СПб.: Фолиант, 2004. 528 с.
5. Пршибил Р. Комплексоны в химическом анализе. М.: Издательство иностранной литературы, 1960.
6. Элленхорн М.Д. Медицинская токсикология. Т. 2. С. 619–625.
7. Diaz J. Color atlas of human poisoning and envenoming. CRC Press, 2006. 537 p.
8. International Atomic Energy Agency (IAEA), The Radiological Accident In Goiânia. Vienna, 1988. STI/PUB/815. ISBN 92-0-129088-8. P. 152.

9. Jackson T.W. The effect of oral of deferoxamine on iron absorption in humans / T.W. Jackson et al. // J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1995. Vol. 33. No. 4. P. 325–329.
10. Kalia K. Strategies for the treatment of metal toxicity / K. Kalia et al. // J. Occupational Health. Vol. 47. 2005. P. 1–21.
11. Melo D.R. Prussian Blue Decorporation of <sup>137</sup>Cs in Humans and Beagle Dogs / Melo D.R. et al. // Radiation Protection Dosimetry. 1998. Vol. 79. P. 473–476.
12. Swaran J.S. Flora, Vidhu P. Chelation in Metal Intoxication // Int. J. Environ. Res. Public. Health, 2010, July. Vol. 7. No. 7. P. 2745–2788.

### 3.4. Антидотная терапия при поражении токсичными продуктами горения

В настоящее время наблюдается рост количества крупных аварийных ситуаций, сопровождающихся пожарами и значительным числом пострадавших как в Российской Федерации, так и за рубежом. Острые патологические состояния, связанные с токсическим действием окиси углерода (код по МКБ 10: T59), являются серьезной медицинской и социальной проблемой. Применение в промышленности, строительстве, в армии и на флоте, а также в быту широкого спектра синтетических материалов, способных при воздействии высоких температур выделять разнообразные токсичные соединения, может приводить как к термическим (и химическим) ожогам дыхательных путей (код по МКБ 10: T27), так и к токсическим поражениям (таблица 3.11).

Среди токсичных продуктов горения наибольшую опасность представляют CO, CO<sub>2</sub> и NO<sub>2</sub>. В спектре ядовитых веществ продуктов горения встречаются и так называемые минорные компоненты, среди них: акролеин, алифатические и ароматические углеводороды, фторуглероды, полихлор-дibenзо-диоксины и др. Их значение, роль в патологии токсических поражений продуктами горения до конца не установлена, однако в большинстве случаев эти вещества являются токсичными с выраженным резорбтивным действием [6].

Таблица 3.11. Токсичные продукты горения [18]

№	Продукт горения	Источник
1	Кислоты (альдегиды)	Ацетатная целлюлоза (пленка), хлопок, бумага, полистирол, поливинилацетат, древесина
2	Акролеин	Акрелан (ковровое покрытие), акриловые соединения, целлулоид, целлюлоза, полиолефины
3	Аммиак	Нейлон, смолы (меламиновые, полифенольные), шелк, древесина
4	Окись (двуокись углерода)	Все органические материалы
5	Галогенсодержащие кислоты и газы (Br, F, Cl)	Галогенизированные углеводороды, искусственные пленки, смолы, противопожарные смеси
6	Цианид, синильная кислота	Акрилонитрил, нейлон, бумага, полиуретан, нитроцеллюлоза, смолы, шелк, древесина
7	Изоцианаты	Полиуретан
8	Оксиды азота	Целлулоид, нитрат целлюлозы, нефтепродукты, древесина

№	Продукт горения	Источник
9	Стирол	Полистирол
10	Оксиды серы, сероводород	Шерсть, волосы, нефтепродукты, резина, древесина
11	Фосген (карбонилхлорид)	Хлорсодержащие полимерные материалы

*Общепринято* выделение следующих **основных механизмов поражающего действия дыма и токсичных продуктов горения** [16]:

1. Асфиксия. Простые асфиктанты (азот, метан) замещают кислород воздуха, тогда как тканевые асфиктанты (оксид углерода, цианид, сероводород) нарушают клеточный метаболизм.
2. Термическое повреждение, возникающее вследствие действия газов, паров, капель и частиц, присутствующих в дыме.
3. Раздражающее действие, обусловленное непосредственным контактом, приводит к изменению рН, специфическим токсическим эффектам и неспецифическим химическим реакциям.

*Клинические проявления интоксикаций продуктами горения в большей степени укладываются в картину действия на организм общедовитых веществ: быстрое развитие гипоксии и судорог; общий результат токсического эффекта — формирование острого энергетического дефицита; отсутствие характерного специфического (морфологического) субстрата интоксикации; структурные изменения носят вторичный характер.*

В токсическом действии продуктов горения ведущая роль принадлежит окиси углерода.

Окись углерода (СО) — наиболее значимый токсикант в группе токсичных продуктов горения (табл. 1), образующийся при неполном сгорании углеродсодержащих продуктов. Представляет опасность как в быту, так и для работников многих профессий — пожарных, шахтеров и взрывников, чаще других подверженных его воздействию [10].

В основе механизма токсического действия СО лежит его способность соединяться с железосодержащими биохимическими системами тканей с двухвалентной формой железа в них (гемоглобин, миоглобин, железосодержащие ферменты — цитохромоксидаза, цитохром Р-450, ряд ферментов — каталаза, пероксидаза и т.д.). Острое отравление окисью углерода протекает с образованием карбоксигемоглобина (НbСО), не способного переносить кислород, и формированием гемической гипоксии. Скорость формирования НbСО прямо пропорциональна величине концентрации СО во вдыхаемом воздухе; максимальный уровень его в крови определяется временем контакта с СО. При этом развивается угнетение функции ЦНС, кардиореспираторная депрессия и проявления отсроченной энцефалопатии (рисунок 3.12).

Поскольку терапия при поражении окисью углерода носит экстренный характер, в основе ее лежит восстановление кислородтранспортной функции гемоглобина (рисунок 3.13) либо ее протезирование с помощью энергичной оксигенотерапии.

Кислород является антидотом угарного газа. Механизм антидотного действия кислорода складывается из следующих процессов: транспорт к тканям и замещение ингибированного гемоглобина (физиологический механизм); ускорение диссоциации карбоксигемоглобина (биохимический механизм); стимуляция цитохромоксидаз тканевого дыхания. При оптимальном варианте кислород должен подаваться под давлением, но это не всегда возможно. При отсутствии технической возможности провести оксигенобаротерапию (смесью кислорода с 5%-й двуокисью углерода), необходимо обеспечить ингаляцию кислорода при обычном давлении.

Бис-(1-виниламидазол)-цинкдиацетат (Ацизол) — антидот угарного газа. При действии на гемоглобин способствует восстановлению кооперативного взаимодействия гемов, уменьшает сродство гема к оксиду углерода, ускоряет выведение СО из организма. Одновременно ацизол снижает потребность организма в кислороде и повышает устойчивость к гипоксии органов, наиболее чувствительных к недостатку кислорода [4, 5].

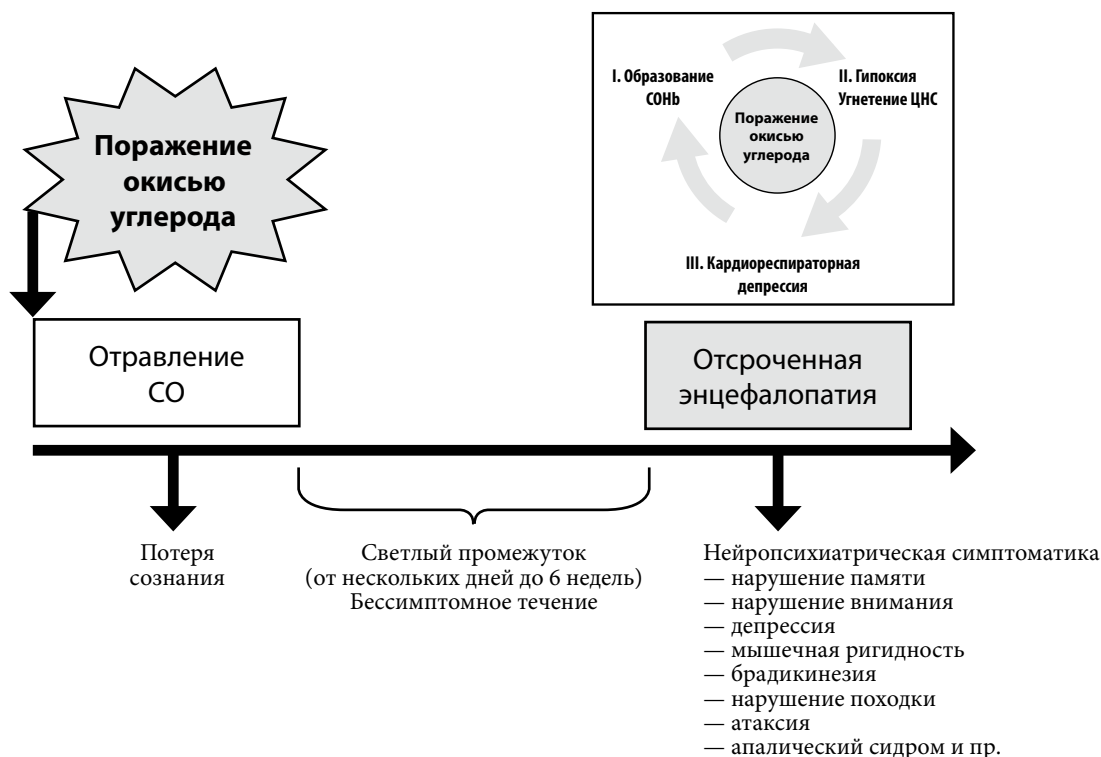


Рисунок 3.12. Патогенез и динамика формирования клинической картины отравления окисью углерода

Ацизол — малотоксичен, обладает большой широтой терапевтического действия, безопасен при ежедневном длительном применении. Выпускается в ампулах в виде 6 %-го раствора (60 мг действующего вещества) или в капсулах (120 мг действующего вещества). Максимальная суточная доза для взрослого человека — 480 мг (4 капсулы).

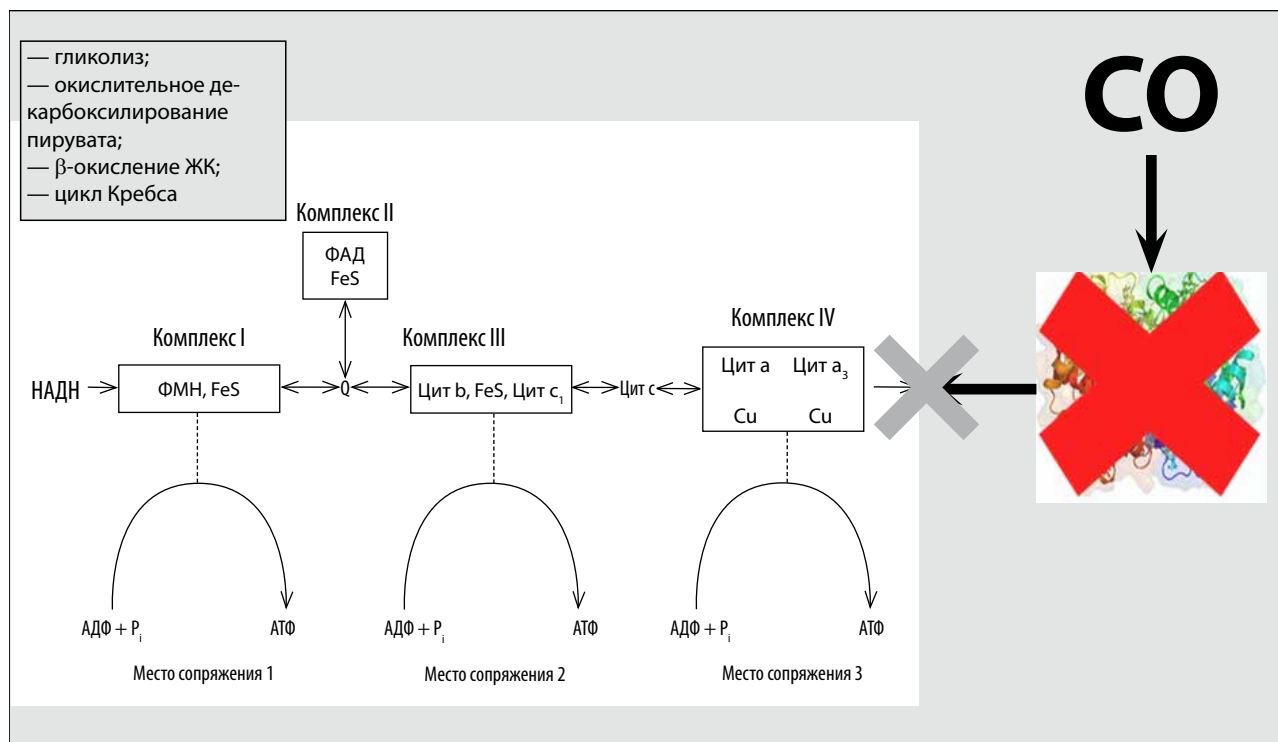


Рисунок 3.13. Угнетение энергетического обмена в организме при нарушении кислородтранспортной функции гемоглобина окисью углерода

Показана его высокая клиническая эффективность при внутримышечном введении в течение первых двух суток от момента поражения окисью углерода [8]. Допускается многократное применение ацизола лицам, занятым при тушении пожаров, а также при продолжительном вынужденном нахождении в зоне задымления. В этих случаях ацизол применяется внутрь по 1 капсуле за 30–40 минут до вхождения в зону задымления. Повторный прием препарата целесообразен через 1,5–2 часа. При продолжительном воздействии СО или при отравлении им ацизол назначается по 1 капсуле 4 раза в первые сутки, в последующем — по 1 капсуле

2 раза в день в течение 7 суток [7]. **Цианиды (HCN)** — нарушают утилизацию кислорода в тканях за счет ингибирования конечного звена цепи цитохромов (цитохромоксидазы) клеточного дыхания (рисунок 3.14).

Циан-ион взаимодействует с цитохромоксидазой, когда атом железа в геме находится в окисленной форме ( $Fe^{3+}$ ). Образующийся комплекс циан-иона и цитохромоксидазы достаточно прочный, в результате чего трехвалентное железо ферри-иона не может восстанавливаться, принимая электроны от предыдущего цитохрома. Это приводит к блокаде всей дыхательной цепи переносчиков электронов — тканевое дыхание угнетается практически полностью (90% и более), в первую очередь в нервной ткани.

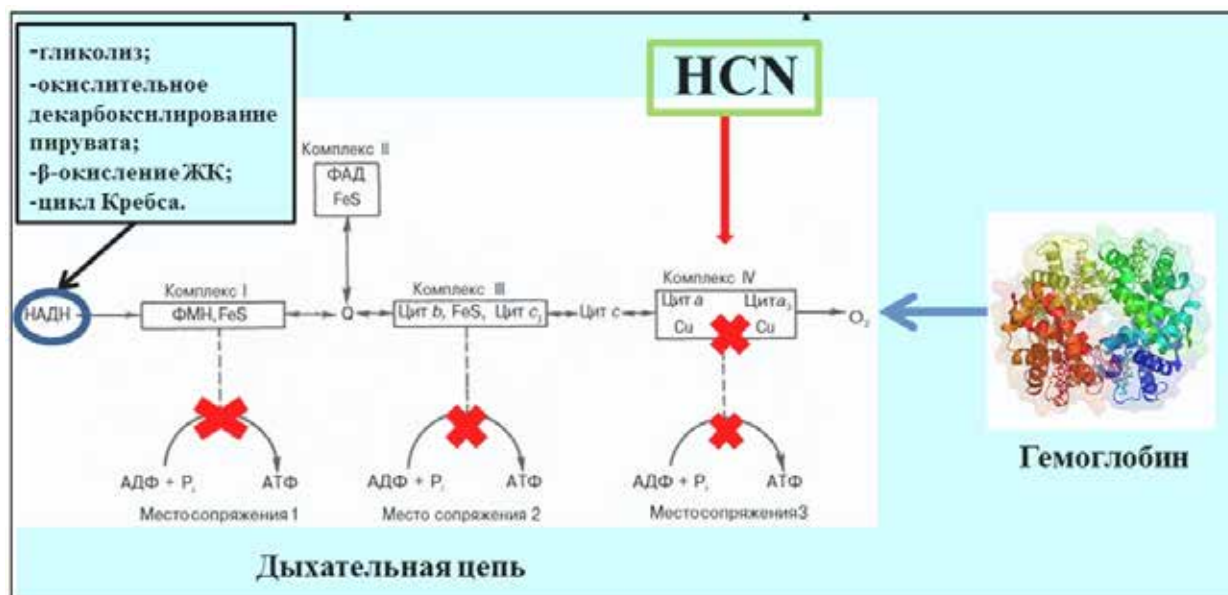


Рисунок 3.14. Нарушение энергетического обмена в организме при поражении синильной кислотой

При сочетанном действии токсичных продуктов горения с цианидами принципы оказания экстренной медицинской помощи базируются на антидотной терапии (таблица 3.12), основанной на специфике патогенеза острых отравлений цианидами [9, 11, 13]:

- связывание цианидов с образованием нетоксичных соединений;
- поставка ложного субстрата в виде метгемоглобина крови;
- стимуляция метаболизма цианидов;
- активация тканевого дыхания;
- ограничение потребления тканями кислорода (антигипоксанты).

(MtHb)-образователи переводят двухвалентное железо гемоглобина в трехвалентную форму и конкурируют с цитохромоксидазой за циан-ион (рисунок 3.15), являются наиболее эффективными антидотами цианидов.

Образующийся комплекс циан-MtHb неустоек и в течение 1–1,5 часов диссоциирует, вследствие чего синильная кислота вновь появляется в плазме. Поэтому при тяжелых отравлениях MtHb-образователи через один час вводят повторно. Метгемоглобинообразователи вводят в дозах, связывающих гемоглобин не более чем на 25–30 %.

Таблица 3.12. Основные направления антидотной терапии при остром отравлении цианидами [11]

Механизм антидотного действия		Направления антидотной терапии	Антидоты
Химический	Образование нетоксичных соединений	Образование циангидринов	Глюкоза
		Образование цианкобаламинов	Препараты кобальта
Биохимический	Поставка ложного субстрата (Fe <sup>3+</sup> )	Метгемоглобинообразователи	Амилнитрит, нитрит натрия, антициан (диметил-аминофенол)
	Активация тканевого дыхания	Акцепторы электронов	Метиленовый синий (хромосмон)
Модификация метаболизма	Стимуляция детоксикации	Образование роданистых соединений	Тиосульфат натрия

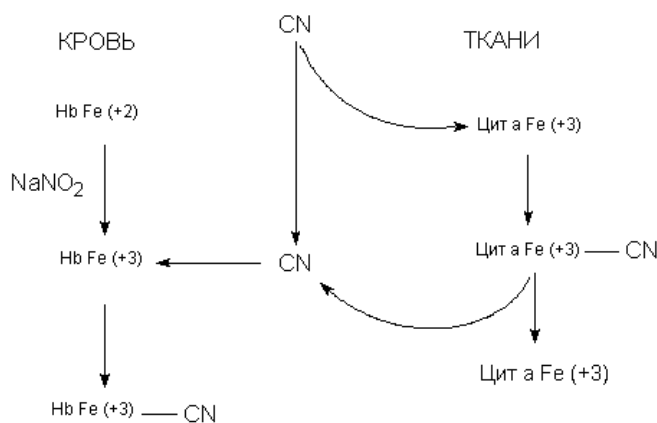


Рисунок 3.15. Механизм антидотного действия метгемоглобинообразователей (NaNO<sub>2</sub>) при отравлении цианидами

В рамках Международной программы химической безопасности (IPCS) разработан и рекомендован следующий список противоядий при отравлении цианидами: амилнитрит, тиосульфат натрия, нитрит натрия, 4-диметиламинофенол, гидроксикобаламин и ЭДТА-Со<sub>2</sub>.

Амилнитрит является антидотом первой помощи. Нитрит натрия и антициан — врачебными антидотами. Антициан — более эффективный (по сравнению с нитритом натрия) антидот; антидотное действие антициана обусловлено не только элиминацией-инактивацией яда путем связывания с метгемоглобином, но и восстановлением угнетенного цианидами тканевого дыхания [9].

При оказании медицинской помощи пораженным цианидами на пожаре определяющее значение имеет возможность максимально быстрого внутривенного введения, наряду с метгемоглобинообразователями, препаратов донаторов сульфгидрильных групп и антигипоксантов (рисунок 3.16).

Амилнитрит выпускается в ампулах; при отравлении ампулу раздавливают и проводят ингаляцию (в течение 30 секунд каждую минуту). Каждые 3 минуты вскрывают новую ампулу вплоть до установления венозного доступа и введения нитрита натрия (6 мг/кг в/в струйно в течение 3–5 минут). Далее вводят натрия тиосульфат (по 20–50 мл 30%-го раствора в/в в течение 10 минут) и глюкозу.

Тиосульфат натрия является наиболее эффективным донатором серы, связывающим циан-ион с образованием малотоксичного тиоционата, который выводится почками. Недостатком тиосульфата натрия является недостаточно быстрое действие.

В разных странах применяют различные антидоты при отравлении цианидами. В ряде государств антидоты цианидов включены в комплекты, в частности, «Cyanide Antidote Kit» (CAC), Lilli Kit, Taylor Kit, Pasadena Kit и др. В Германии предпочтение отдают диметиламинофенолу, в Великобритании — тиосульфату натрия, во Франции и США — гидроксикобаламину [12].

Антидот гидроксикобаламин (Cyanokit), являясь предшественником цианкобаламина, вступает в химическое взаимодействие с цианидами с образованием активной формы витамина В<sub>12</sub> [15].

Глюкозу также относят к антидотам цианидов, так как она обладает свойством переводить цианиды в нетоксичные циангидриды. Глюкоза входит в состав препарата

Хромосмон (ампулы по 20 мл и флаконы по 50–100 мл с 1 %-ным метиленовым синим в 25 %-ном растворе глюкозы) [14].

САК — комплект антидотов цианидов, используемый в США; включает ампулы с амилнитритом для ингаляционного воздействия, нитрит натрия и тиосульфат натрия для внутривенного введения [3].

При отравлении цианидами антидотная терапия наиболее эффективна при комбинировании МtНb-образователей с серосодержащими соединениями или углеводами. Так, данные сравнительной оценки защитного действия антидотов (и их комбинаций) в экспериментах на собаках при отравлении смертельными дозами цианидов свидетельствуют, что метиленовый синий и натрий тиосульфат защищают соответственно от 2 и 3 смертельных доз; натрий азотнокислый и амилнитрит — от 4 доз; амилнитрит + тиосульфат, натрий азотнокислый + тиосульфат — соответственно от 10 и 20 смертельных доз [22].

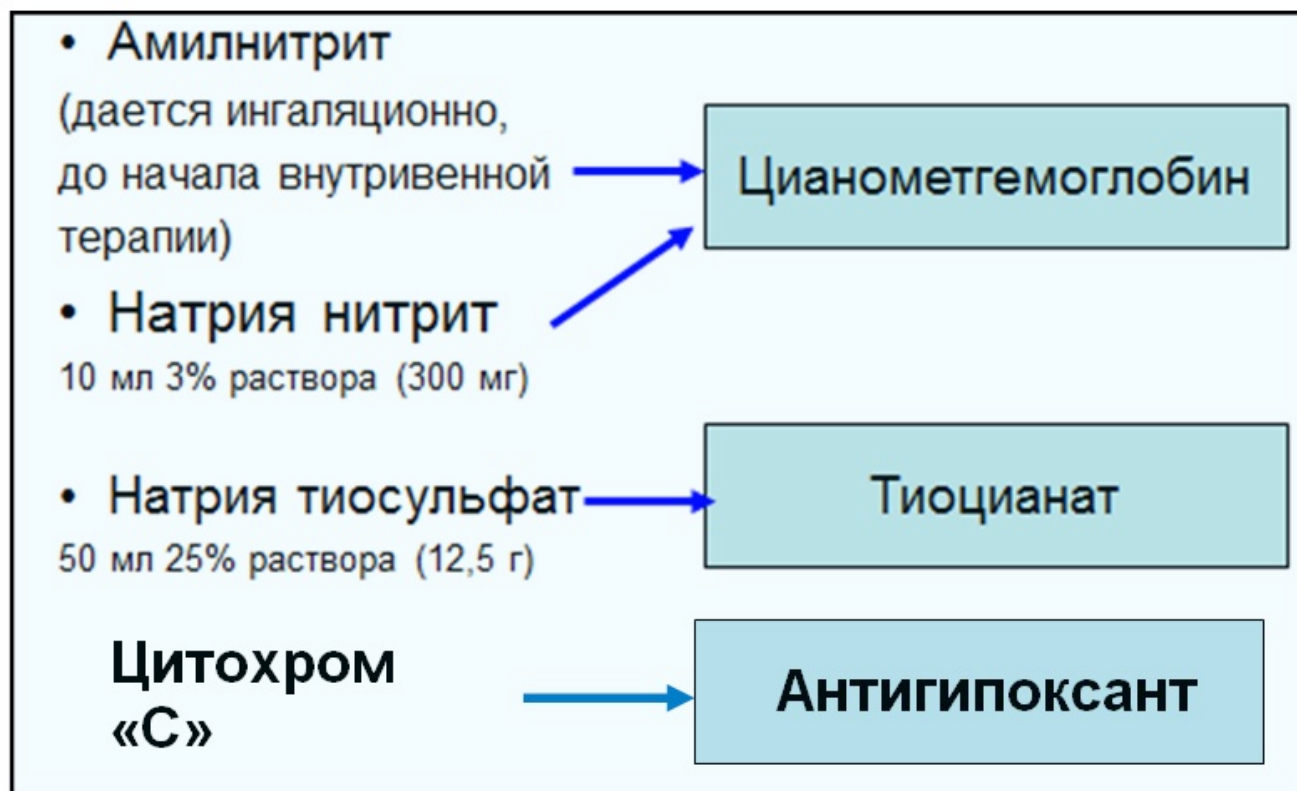


Рисунок 3.16. Терапия острого поражения цианидами

Изыскание более эффективных и безопасных антидотов цианидов является актуальной задачей, так как, по мнению ряда специалистов, существующий набор средств антидотной терапии не достаточно эффективен. В частности, в статье Ф. Бауда (*F. G. Baud*) «Цианиды: критические вопросы диагностики и лечения» [23] анализируется современный ряд антидотов цианидов и отмечается антидотная несостоятельность амилнитрита и кобальтового комплекса ЭДТА.

Одним из перспективных направлений развития антидотов цианидов является создание пероральных антидотов длительного (не менее 24 часов) действия. В этой связи оценивались различные соединения: *MtHb-образователи из ряда аминокинолинов, аминофенолов и пара-аминофенола* [19, 21]. На основе 8-аминокинолина был получен препарат *WR 242511*, в экспериментах на животных обеспечивавший защиту от воздействия  $2LD_{50}$  синильной кислоты. Однако разрешения администрацией США по пищевым продуктам и лекарственным препаратам (USA FDA) на профилактическое применение *WR 242511* получено не было. Отмечалась достаточно высокая антицианидная активность  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты, способной связывать циан-ион в сосудистом русле [17]. Исследовались предшественники *3-меркаптопирувата (3-MP)* — субстраты действия фермента *3-меркаптопируват/цианид сульфотрансферазы (3-MPST)*, обладающие способностью превращать цианиды в нетоксичные тиоцианаты (роданиды). Последние интересны тем, что могут быть применены за один час до ожидаемого воздействия цианидов в качестве профилактического антидота, при этом защитный индекс составляет 3,8–4,3 [20].

В настоящее время в Российской Федерации на фармацевтическом рынке антидоты цианидов (за исключением тиосульфата натрия и глюкозы) отсутствуют. ФГУП НПЦ «Фармзащита» разработан и подготовлен к клиническим испытаниям антициан (диметиламинофенол, 10 %-й раствор по 2 мл в амп.), однако в связи с приостановлением деятельности Спецфармкомиссии процесс его регистрации затягивается на неопределенный период. В настоящее время проводятся работы по созданию перорального антидота цианидов на основе дигидрат динатриевой соли 2-оксапентадионовой кислоты.

Пульмонотоксиканты и вещества раздражающего действия, присутствующие в продуктах горения, требуют определенного направления лечения. В первую очередь, необходимо снять их раздражающий эффект на рецепторный аппарат верхних дыхательных

путей и слизистых глаз. После промывания водой глаз, носоглотки, ротовой полости применяются лекарственные средства, анестезирующие рецепторы слизистых оболочек — летучие местные анестетики (дикаин, лидокаин и др.), а также рецептурные смеси. Исторический интерес представляют табельные антидоты раздражающих веществ — комплекты летучих анестетиков, стоявших на снабжении Вооруженных Сил Советского Союза [2]: «противодымная смесь» (хлороформ, этиловый спирт — по 40 мл; эфир — 20 мл; нашатырный спирт — 5 капель в запаянных ампулах) и летучий анестетик фицилин (одна ампула которого содержала 0,894 г фторотана, 0,621 г циклогексана, 0,598 г бутилацетата и 0,04 г ментола).

В настоящее время антидотов раздражающих веществ в Российской Федерации не производится. Разработанные ФГУП НПЦ «Фармзащита» Комплект «Алмаз» (15 мл 4%-го раствора лидокаина — спрей для наружного применения) и Педифен (0,25 %-й спрей для интраконтюнктивального введения) не зарегистрированы Минздравом РФ в связи с приостановлением деятельности Спецфармкомиссии; процесс их регистрации так же, как и в случае с антицианом, затягивается на неопределенное время.

## **Список источников**

1. Ахмеров К.Р. Каталитическое окисление оксида углерода озоном / К.Р. Ахмеров, В.К. Половняк, В.А. Назаров., С.В. Половняк // Вестник Удмуртского университета. Ижевск. 2003. С. 123–128.
2. Куценко С.А. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита : Учебник / Куценко С.А., Бутомо Н.В., Гребенюк А.Н. и др. Под ред. С.А. Куценко. СПб.: Фолиант, 2004. 528 с.
3. Гребенюк А.Н., Минаев Д.Ю. Современное состояние антидотной терапии острых отравлений химической этиологии в зарубежных странах // Военно-медицинский журнал. 2010. № 1. С. 49–52.
4. Домнина Е.С. и соавт. Изобретение «Антидот окиси углерода» (19) RU (11) 2038079 (13) C1 (51) МПК 6 A61K31/315.
5. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Клиническая токсикология. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 576 с.
6. Маркизова Н.Ф. Ядовитые компоненты пожаров : Серия «Токсикология для врачей» / Н.Ф. Маркизова, Т.Н. Преображенская, В.А. Башарин, А.Н. Гребенюк. СПб.: Фолиант, 2008. 208 с.
7. Гребенюк А.Н. Методические рекомендации по оказанию медицинской помощи личному составу при поражении продуктами горения / А.Н. Гре-

- бенюк, В.А. Башарин, Н.Ф. Маркизова, Т.Н. Преображенская. М.: ГВМУ МО РФ, 2012. 36 с.
8. Полозова Е.В. Острые отравления угарным газом, осложненные термохимическим поражением дыхательных путей, в условиях пожаров : Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. СПб. 2011. 41 с.
  9. Тринус Ф.П. Антициан — новый высокоэффективный антидот при отравлении цианидами / Ф.П. Тринус, А.В. Чубенко, Т.В. Педченко // Врачебное дело. 1995. № 5–6. С. 175–176.
  10. Харрингтон Д.М. Несчастные случаи на производстве / Под ред. К. Ожильви // Экстренная помощь в медицинской практике. М.: Медицина, 1984. 704 с.
  11. Экстремальная токсикология / Под ред. Г.А. Софронова, М.В. Александрова. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. 256 с.
  12. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека. Том 2. М., 2003. 1004 с.
  13. Cummings T.F. The treatment of cyanide poisoning // Occupational Medicine. 2004. Vol. 54. P. 82–85.
  14. First aid management of cyanide poisoning // The Univ. of Queensland, Australia. 2009. P. 1–5.
  15. Gaby A.R. Counteracting cyanide poisoning with hydroxocobalamin // Literature review. USA. 2003. No. 6. P. 591–600.
  16. Gerkin R.D. Smoke inhalation / In L.J. Ling et al. ed. // Toxicology secrets. Philadelphia: Hanley&Belfus, INC, 2003. 376 p.

17. Hume A.S. Effects of alfa-ketoglutaric acid on the distribution of cyanide and acidosis associated with cyanide intoxication / A.S. Hume, S.J. Moore, A.T. Hume // *Toxicologist*. 1996. Vol. 30. No. 1/2. P. 98. abstr. 500.
18. Linden C.H. Smoke inhalation / In A. Harwood-Nuss ed. // *The Clinical Practice of Emergency Medicine*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996. P. 1497–1500.
19. Marino M.T. Pharmacokinetics and kinetic-dynamic modelling of aminophenoles as methaemoglobin formers / M.T. Marino, M.R. Urquhart, M.L. Sperry // *J. Pharm. Pharmacol.* 1997. Vol. 49. No. 3. P. 282–287.
20. Nagasawa H.T. Novel, orally effective cyanide antidotes / H.T. Nagasawa, D.J. Goon, D.L. Crankshaw // *J. Med. Chem.* 2007. Vol. 50. No. 26. P. 6462–6464.
21. Rockwood G.A. Toxicity in rhesus monkeys following administration of the 8-aminoquinoline 8-[(4-amino-1-methylbutyl)amino]-5-(1-hexyloxy)-6-methoxy-4-methylquinoline (WR242511) / G.A. Rockwood, S.M. Duniho, C.M. Briscoe // *J. Med. Toxicol.* 2000. Vol. 4. No. 3. P. 157–166.
22. Chen K. Comparative values of several antidotes in cyanide poisoning / K. Chen, C. Rose, G. Clowes // *Amer. J. Med. Sci.* 1934. Vol. 188. P. 767–781.
23. Baud F.G. Cyanide: critical issues in diagnosis and treatment // *Hum. Exp. Toxicol.* 2007. Vol. 26. P. 191–201.

### 3.5. Иммунотоксикотерапия отравлений природными ядами и токсинами

Под природными ядами и токсинами в широком смысле слова понимают токсичные вещества природного происхождения, способные при попадании в организм вызвать заболевание или гибель (рисунок 3.17). В последние годы термин «токсины» рекомендуется использовать применительно к токсичным высокомолекулярным веществам, в основном полипептидной природы, обладающим способностью стимулировать образование в организме специфических антител [1].

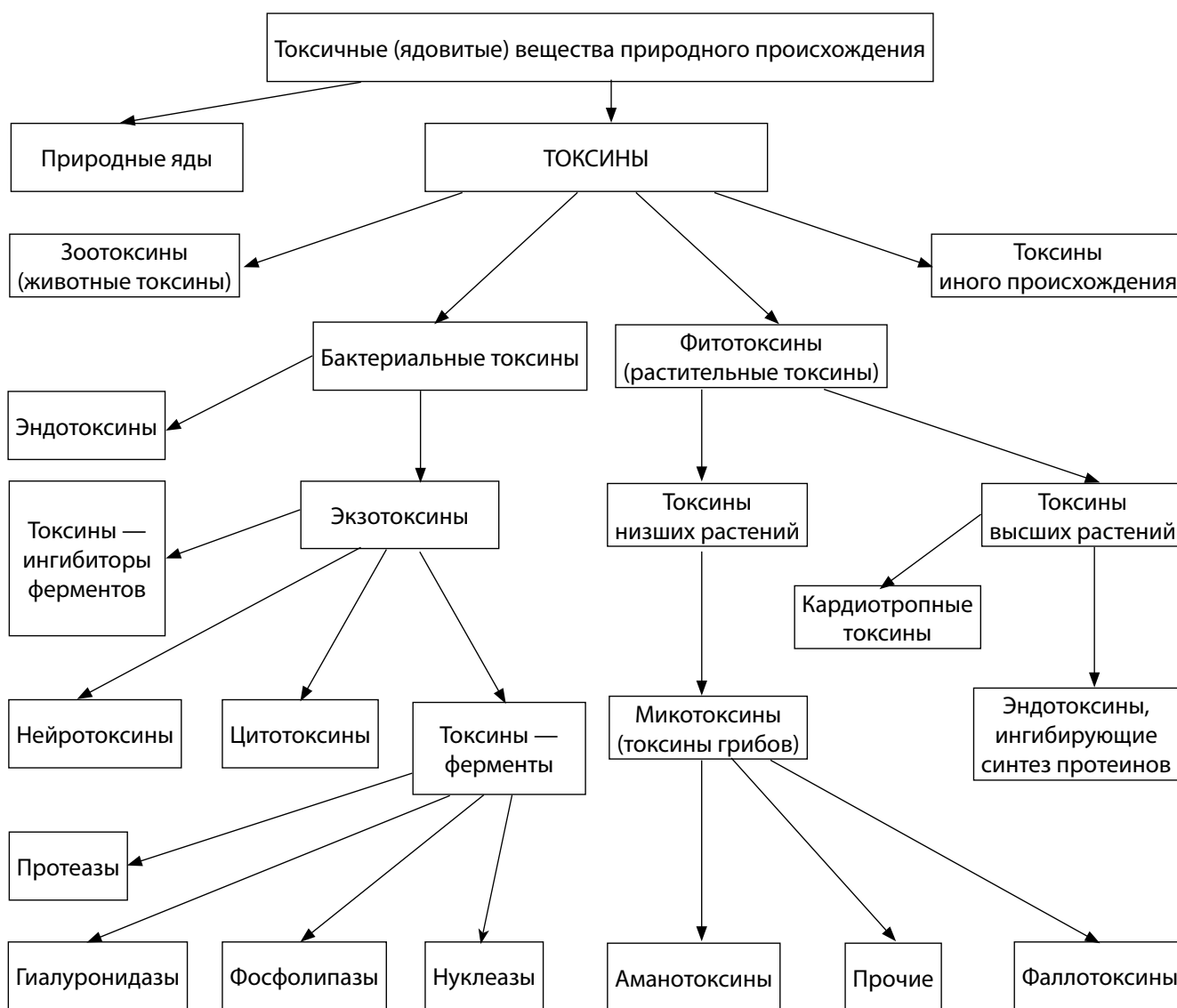


Рисунок 3.17. Классификация токсичных веществ природного происхождения



Рисунок 3.18 – Основные механизмы повреждающего действия токсинов [3]

Формирование токсического процесса, инициируемого токсином, обусловлено наличием неферментных белков или токсичных полипептидов (рисунок 3.18). Например, фосфолипаза- $A_2$  активирует лецитин, обладающий гемолитическим и цитолитическим свойствами (лизис фосфолипидов мембран);  $\beta$ -аминооксидаза превращает аминокислоты в кетоны, которые активируют тканевую пептидазу «жертвы», усиливающую деструкцию тканей за счет разложения белков; действие гиалуронидазы способствует проникновению других токсичных компонентов яда в ткани и быстрому распространению от места укуса по всему организму «жертвы»; протеазы оказывают геморрагическое и протеолитическое действие, усиливающее общий токсический эффект яда. Белковые компоненты ядов, являясь так называемыми суперантигенами, способны формировать анафилактические реакции.

Среди полипептидных токсинов особое место занимают токсины, продуцируемые бактериями (ботулинические, столбнячные, дифтерийные и др.), обладающие высокой токсичностью для человека; помимо бактериальных токсинов высокой токсичностью характеризуются и другие природные яды и токсины, которые рассматриваются в качестве потенциальных боевых токсичных химических веществ и средств химического терроризма (таблица 3.13).

Данное обстоятельство актуализирует вопросы разработки средств этиоспецифической терапии отравлений токсинами.

Лечение интоксикаций, вызванных природными ядами и токсинами, представляет определенные трудности по сравнению с теми успехами, которые достигнуты при лечении отравлений традиционными ТХВ. В основе этиоспецифической терапии отравлений природными ядами и токсинами лежит использование специфических антител (иммунотоксикотерапия). Данное направление антидотной терапии успешно развивается в последние десятилетия в связи с прогрессом в области биотехнологии.

Иммунотоксикотерапия — терапевтическая процедура, направленная на детоксикацию яда (рисунок 3.19, таблица 3.14) с применением специфических анти-токсических антител или их фрагментов [2].

Таблица 3.13. Токсические свойства некоторых природных ядов и токсинов

Токсины, природные яды	Источник	LD <sub>50</sub> , мкг/г, белые мыши в/м (в/бр)	Механизм действия	Основные симптомы поражения
Белки и пептиды				
Ботулинический токсин	Бактерии ( <i>Clostridium botulinum</i> )	$2,6 \cdot 10^{-5}$	Нарушение выделения ацетилхолина (АцХ) из синаптической бляшки в синаптическую щель холинергического синапса.	Параличи мышц (глаз, глотки, гортани). Параличи дыхательной мускулатуры. Затруднение и остановка дыхания.
Столбнячный токсин	Бактерии ( <i>Clostridium tetani</i> )	$2,8 \cdot 10^{-5}$	Нарушение хранения и выделения в синаптическую щель медиатора торможения ГАМК.	Судороги.

Токсины, природные яды	Источник	LD <sub>50</sub> , мкг/г, белые мыши в/м (в/бр)	Механизм действия	Основные симптомы поражения
Дифтерийный токсин	Дифтерийная палочка ( <i>Coryn. diphtheria</i> )	0,24	Взаимодействие с белками рибосом и факторами элонгации. Угнетение синтеза белков (ферментов) на рибосомах.	Нарушение обменных процессов. Нарушение функции сердечно-сосудистой системы и процессов окисления. Параличи.
Рицин, абрин	Растение ( <i>Ricini communis</i> )	2,8		
β-Бунгаротоксин	Змея ( <i>Bungarus Multicinctus</i> )	25	Нарушение выделения АцХ в синаптическую щель и блокада синаптической передачи в холинергическом синапсе.	Параличи.
Нейротоксин	Кобра ( <i>Naja-Naja</i> )	75	Курареподобное действие. Образуют прочные комплексы с ХР.	Расслабление и параличи мышц. Падение АД. Параличи дыхательной мускулатуры.
Небелковые яды и синтетические вещества				
Палитоксин	Кораллы ( <i>Palythoa toxica</i> )	0,45 0,15	Вызывает нарушение обмена Ca <sup>2+</sup> в нейронах и нервномышечных мембранах. Оказывает специфическое действие на миокард и коронарные сосуды: вызывает трепетание предсердий и спазм коронарных сосудов сердца. Гибель при явлениях атаксии и мышечных параличей.	
Батрахотоксин	Лягушка кокоа	2	Нейротропная, кардиотропная активность за счет увеличения проницаемости мембран электровозбудимых нейронов в отношении ионов Na <sup>+</sup> .	Спазм коронарных сосудов. Параличи мышц, дыхательной мускулатуры и сердечной мышцы.
Тетродотоксин	Рыба фугу и тритоны ( <i>Taricha Torosa</i> )	8	Нарушение проведения нервного импульса за счет блокады натриевых каналов (в основном поражаются преганглионарные волокна холинергических нейронов).	Нарушение чувствительности. Параличи мышц.
Сакситоксин	Одноклеточные жгутиковые – динофлагелляты ( <i>Dinoflagellate gonyalex</i> )	8	По токсичности, характеру и механизму действия подобен тетродотоксину.	



Рисунок 3.19. Мишени иммунотоксикотерапии

Таблица 3.14. Основные средства иммунотоксикотерапии

№	Год внедрения	Фрагмент антитела	Вид*	Показание
1	Конец XIX века	Serum antitbotulinicum equinum purificatum concentratum liquidum (type A, B, E)	equine	Нейтрализация токсина <i>Clostridium botulinum</i>
2	1923	Serum antitetanicum equinum purificatum concentratum liquidum	equine	Нейтрализация токсина <i>Clostridium tetani</i>
3	1996	Anti-viper spp F(ab)	equine	<i>Vipera aspis</i> , <i>Vipera berus</i> , <i>Vipera ammodytes</i>
4	1996	Anti-viper spp F(ab) <sub>2</sub> purified	equine	<i>Vipera aspis</i> , <i>Vipera berus</i> , <i>Vipera ammodytes</i>
5	1995	Anti-crotalidae spp F(ab)	equine	<i>Crotalidae</i> spp.
6	1999	Anti-Latroedectus F(ab)	rabbit	<i>Latrodectus</i>
7	1999	Anti-bee sting	ovine	<i>Apis mellifera</i>

Противоядия, применяемые при поражении токсинами, способны проявлять следующие эффекты: связывание токсина; прекращение токсического действия; предупреждение токсического действия; индукция обратимости действия токсина; терапия нарушений, вызванных токсином.

### Возможные механизмы действия противоядия



Рисунок 3.20. Возможные механизмы антитоксического действия противоядия

Выделяют следующие механизмы индукции прекращения токсического действия (рисунок 3.20): нейтрализация (блокада активного сайта яда; предупреждение взаимодействия активного сайта токсина с органом/клеткой-мишенью); захват токсина (захват токсина в центральном компартменте, ограничивающем его связывание с органом/клеткой-мишенью); элиминация токсина (удаление токсина из организма пациента).

В качестве примера существующих средств иммунотерапии поражения токсинами ниже приведены данные о противозмеиной сыворотке «Антигадюка».

Гадюка обыкновенная (*Vipera berus*) — единственный вид ядовитых змей, встречающийся в средней полосе России. Их численность в последние годы стабильна и составляет около 10 млн экземпляров. Для проведения иммунотоксикотерапии острого поражения ядом гадюки применяют сыворотку «Антигадюка» (производство «Аллерген», г. Ставрополь), которая представляет собой белковую фракцию сыворотки крови лошадей, гипериммунизированных ядом гадюки обыкновенной, очищенную

и концентрированную методом пептического переваривания и солевого фракционирования. Противозмеинная иммунная сыворотка включает комплекс антител — иммуноглобулинов (IgG) к вперотоксину гадюк (рис. 3.21). В ней также содержатся другие белки и олигопептиды (альбумины,  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулины, IgM и т.д.).



Рисунок 3.21. Формирование из IgG Fab-фрагмента, несущего свойства специфического антитела

Противозмеинная сыворотка эффективна в случае своевременного применения (до 4–24 часов) после укуса. Одна лечебная доза составляет 150 антитоксических единиц (АЕ). Объем содержимого в ампуле зависит от специфической активности сыворотки (не более 3 мл).

Сыворотку вводят подкожно, внутримышечно или внутривенно. Вводимая доза определяется степенью тяжести поражения: при легкой степени — 1–2 дозы в/м; при тяжелой — 4–5 доз (с учетом дозы, введенной до госпитализации). В случае особо тяжелого поражения сыворотку рекомендуется вводить внутривенно, медленно капельно (скорость введения — 1 мл в течение 5 минут, затем по 1 мл в минуту) после разведения (1/5–1/10) стерильным подогретым до температуры 37 °С 0,9%-ным раствором натрия

хлорида для инъекций. В исключительных случаях при невозможности осуществления капельной инфузии допускается медленное струйное введение лечебной дозы сыворотки без разведения шприцем. Во избежание возможных аллергических реакций до начала внутривенного вливания сыворотки больному струйно вводят 60–90 мг преднизалона. У детей используется тот же принцип дозирования, что и у взрослых, независимо от веса и возраста.

В Республике Узбекистан Ташкентский НИИ вакцин и сывороток выпускает моновалентные сыворотки «Антикобра» и «Антигюрза», поливалентную сыворотку против яда кобры, гюрзы, эфы, а также моновалентную сыворотку против яда паука каракурта.

## **Список источников**

1. Лошадкин Н. А. Военная токсикология / Н. А. Лошадкин, Б. А. Курляндский, Л. В. Дарьина. М.: Медицина, 2006. 208 с.
2. Scherrmann J.-M. Immunotoxicotherapy: present status and future trends / J.-M. Scherrmann et al. // Clinical toxicology. 1989. Vol. 27. No. 1–2. P. 1–35.
3. Sitprija V. Renal injury induced by animal toxins // Program Abstracts 9th IST Pacific Meeting on Animal, Plant and Microbial Toxins. Vladivostok, Russia. Sept. 2011. Queen Saovabha Memorial Institute Memorial Hospital Bangkok, Thailand. 2011. P. 22.

## **Глава 4**

### **Приоритетные направления научно-производственного и нормативно-правового развития системы антидотного обеспечения в Российской Федерации**

#### **4.1. Общая оценка состояния и определение системных проблем производства и обеспечения антидотами в Российской Федерации**

В силу изменившегося содержания химической опасности и в большей степени вследствие изменения социально-экономических основ нашего государства, существовавшая система обеспечения медицинских учреждений, силовых структур и населения средствами антидотной терапии вошла в противоречие с реалиями сегодняшнего дня. На протяжении последних десятилетий нерешенной проблемой остается обеспеченность средствами антидотной терапии лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), а также специальных формирований, оказывающих помощь населению при ЧС химической природы.

Существующая в РФ двухэтапная система оказания медицинской помощи при ликвидации медико-санитарных последствий ЧС химической природы предусматривает различные варианты обеспечения населения средствами антидотной терапии с учетом порядка их использования на догоспитальном и госпитальном этапах.

В соответствии с Федеральным законом от 21.12.1994 № 68-ФЗ «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера» [13] в РФ действует единая Государственная система предупреждения и ликвидации ЧС. Порядок ее функционирования определен Постановлением Правительства РФ от 30.12.2003 № 794 «О единой государственной системе предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций» [8], в соответствии с которым для ликвидации ЧС создаются и используются:

- резервный фонд Правительства РФ;
- запасы материальных ценностей для обеспечения неотложных работ по ликвидации последствий ЧС, находящиеся в составе государственного материального резерва;

- резервы материальных ресурсов федеральных органов исполнительной власти;
- резервы финансовых и материальных ресурсов субъектов РФ, органов местного самоуправления и организаций.

В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 28.02.1996 № 195 (ред. от 04.09.2012) «Вопросы Всероссийской службы медицины катастроф» (вместе с «Положением о Всероссийской службе медицины катастроф», «Положением о межведомственных координационных комиссиях Всероссийской службы медицины катастроф») [6], Приказом Минздравсоцразвития РФ от 28.11.2006 № 803 «Об утверждении положений о функциональных подсистемах Всероссийской службы медицины катастроф и Резервов медицинских ресурсов единой государственной системы предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций» [9] функциональная подсистема резервов медицинских ресурсов единой государственной системы предупреждения и ликвидации ЧС включает:

- резерв медицинского имущества;
- резерв профильных коек учреждений здравоохранения, выделяемых для ликвидации медико-санитарных последствий ЧС;
- резерв медицинских кадровых ресурсов;
- целевой резерв финансовых средств.

Финансирование расходов по созданию, хранению, использованию и восполнению резервов материальных ресурсов осуществляется в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 10.11.1996 № 1340 «О порядке создания и использования резервов материальных ресурсов для ликвидации чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера» [7] за счет:

- средств федеральных органов исполнительной власти (федеральный резерв);
- средств бюджетов субъектов РФ (региональные резервы);
- средств местных бюджетов (муниципальные резервы);
- собственных средств предприятий, учреждений и организаций (объектовые резервы медицинских ресурсов).

Уровни ответственности за формирование запасов средств антидотной терапии распределены между МЧС (обеспечение антидотами спасателей, участвующих в ликвидации ЧС) и Минздравом Российской Федерации (снабжение ЛПУ, включенных в систему лечебно-эвакуационного обеспечения, средствами антидотной терапии пораженных, поступающих из зоны ЧС). Обеспечение медицинских учреждений сред-

ствами антидотной терапии при поступлении пораженных из очагов химического заражения осуществляется из централизованных резервов медицинских ресурсов.

Порядок накопления, содержания и использования резерва медицинского имущества Минздрава РФ для ликвидации последствий ЧС (в том числе и средств антидотной терапии) определен «Положением о резерве медицинского имущества Министерства здравоохранения и социального развития РФ для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций» [15]. В соответствии с этим Положением накопление и содержание резерва осуществляет ФГУ ВЦМК «Защита» Росздрава за счет и в пределах средств федерального бюджета, предназначенных Росздраву по разделу 09 «Здравоохранение и спорт».

Практически во всех субъектах РФ существует риск возникновения ЧС, обусловленный наличием промышленных предприятий, деятельность которых сопряжена с использованием ТХВ либо крупных транспортных развязок, через которые осуществляется грузооборот высокотоксичных химических соединений. К другим существенным угрозам возникновения ЧС относится потенциальная опасность химического терроризма и массовых отравлений бытовыми ядами.

Проведенная в 2009–2011 годах субъектами РФ инвентаризация ХОО и имеющегося резерва средств антидотной терапии показала, что номенклатура и количество антидотов, запасаемых в различных субъектах РФ, существенно различается и в целом не соответствует современным требованиям [4, 11]. Об этом свидетельствуют и представленные выше результаты исследований по оснащенности токсикологических центров средствами антидотной терапии (см. гл. 2.2).

В отдельных субъектах РФ запасы антидотных средств не создаются, так как вероятность возникновения случаев массовых отравлений, даже в результате ЧС, не рассматривается как угроза. В других регионах при формировании резервов антидотов территориальные органы здравоохранения испытывают определенные трудности вследствие объективных и субъективных причин, в результате создаваемые резервы по номенклатуре и объемам не соответствуют вероятным угрозам.

Следует отметить, что производство антидотов в РФ сохраняется в основном за счет государственных заказов Минпромторга России в рамках выполнения ФЦП «Уничтожение запасов химического оружия в Российской Федерации». В медицинских учреждениях, обслуживающих ОХУХО, созданы необходимые запасы антидотов. В то же время аналогичные средства антидотной терапии практически отсутст-

вуют в системе общей сети лечебных учреждений, на фармацевтических складах или в аптеках ЛПУ.

Проведенный анализ информационных данных (см. гл. 3) свидетельствует об отсутствии в РФ следующих антидотов: амилнитрит, десферал, 4-ДМАФ, кальция динатрия ЭДТА, метиленовый синий, натрия нитрит. Имеются определенные проблемы с активированным углем в форме порошка (или суспензии) для энтерального применения.

Таким образом, несмотря на наличие определенной правовой и производственной базы антидотного обеспечения, в РФ на протяжении многих лет отсутствуют антидоты, рекомендованные к клиническому использованию постановлениями правительства и приказами министерств и ведомств.

Как уже отмечалось, повышение качества медицинской помощи населению (в том числе и в условиях ЧС) в значительной степени строится на отборе и унификации наиболее эффективных и воспроизводимых методов лечения (в том числе и антидотного лечения). Для этого во многих странах приняты стандарты оказания медицинской помощи, которые учитывают международный опыт, особенности национального здравоохранения и рекомендации экспертов. В Российской Федерации официальная практика подготовки и применения таких стандартов введена Приказом Минздравсоцразвития РФ от 11.08.2008 № 410н «Об организации в Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации работы по разработке порядков оказания отдельных видов (по профилям) медицинской помощи и стандартов медицинской помощи» (вместе с «Положением об организации работы по разработке порядков оказания отдельных видов (по профилям) медицинской помощи и стандартов медицинской помощи») [10]. Внедрение стандартов должно повысить общий уровень медицинской помощи, упорядочить тактику лечения, виды и объемы лечебной помощи населению, способствовать прозрачности затрат на здравоохранение.

Что касается стандартов оказания медицинской помощи при острых отравлениях токсичными химическими веществами при ЧС, то их разработка и внедрение в РФ сдерживается, по меньшей мере, за счет следующих факторов:

- не определены приоритетные токсичные химические вещества, острые отравления которыми наиболее актуальны, и в отношении которых разработка стандартов оказания медицинской помощи требуется в первую очередь;
- имеются трудности с производством ряда антидотных средств, а также с обеспечением медицинских учреждений средствами этиотропной терапии;

— имеются объективные трудности с определением порядка оказания лечебного пособия больным с острыми отравлениями токсичными химическими веществами: поскольку групповые или массовые отравления ОХВ носят эпизодический характер и могут сопровождаться сочетанными и комбинированными поражениями, в каждом случае требуются определенные виды и этапы медицинской помощи.

Основной причиной сложившейся ситуации является отсутствие научно обоснованной государственной программы нормативно-правового и производственного развития системы антидотного обеспечения в РФ, что затрудняет использование рычагов целевого финансирования производства антидотов и формирования их резерва [1–4].

К системным проблемам производства и обеспечения антидотами в Российской Федерации относятся:

1. Неспособность отечественной фармацевтической промышленности (на данный момент) обеспечить население Российской Федерации основной номенклатурой современных средств антидотной терапии.

2. Низкий уровень обеспеченности антидотами лечебно-профилактических учреждений, в том числе на случай проведения мероприятий, направленных на ликвидацию медико-санитарных последствий ЧС химической природы.

3. Низкий уровень инноваций и технологий, используемых при разработке и производстве средств антидотной терапии.

4. Отсутствие гибкой, эффективной системы прохождения регистрации антидотных средств специального назначения.

5. Несоответствие существующей нормативно-правовой базы обеспечения антидотами медицинских формирований современным реалиям химической опасности.

Составляющими факторами системных проблем являются:

1. Экономическая демотивация фармацевтических предприятий к производству имеющегося спектра антидотов и разработке инновационных средств антидотной терапии.

Существующий частный бизнес и венчурные инвесторы участвуют в развитии лишь тех подсекторов фармацевтической промышленности, которые дают прибыль в короткие сроки и не требуют крупных рискованных инвестиций. Отсутствие регулярного централизованного государственного заказа на производство антидотов может подорвать соответствующую отрасль фармацевтической промышленности, а не-

дофинансирование ранних стадий разработок инновационных средств антидотной терапии — привести к упадку отраслевой науки.

2. Дисбаланс регуляторных требований к предприятиям-производителям, выпускающим средства специального назначения.

Так, процедура регистрации фармацевтических субстанций и лекарственных форм антидотов в настоящее время затягивается на неопределенный период в связи с приостановлением деятельности Специальной фармакологической комиссии.

3. Экономическая демотивация руководящих органов исполнительной власти в сфере здравоохранения к обеспечению лечебно-профилактических учреждений средствами антидотной терапии.

В связи с низкой востребованностью антидотов в рутинной медицинской практике и относительно высокой стоимостью препаратов этиоспецифической терапии острых отравлений, лечебно-профилактические учреждения не заинтересованы в их закупке и формировании неснижаемого запаса.

4. Дефицит высококвалифицированных кадров для фармацевтической промышленности и практического здравоохранения.

Серьезными проблемами подготовки специалистов для фармацевтической промышленности и практического здравоохранения являются, с одной стороны, недоработки в содержательном аспекте базовых программ учебных заведений, с другой стороны, отсутствие преемственности вузовского, послевузовского и дополнительных этапов медицинского образования. Несовершенство нормативно-методических документов Минобрнауки РФ и Минздрава РФ оставляет вне правового поля значительную часть токсикологов, осуществляющих профессиональную деятельность по специальности, и затрудняет процесс информирования врачей общей практики по вопросам оказания медицинской помощи при бытовых и массовых отравлениях [1].

#### **4.2. Основные направления решения проблем, связанных с научно-производственным и нормативным развитием системы антидотного обеспечения в Российской Федерации**

В результате проведенных в разные годы научно-технологических изысканий в нашей стране разработаны и производятся средства антидотной терапии, пред-

назначенные для профилактики и оказания медицинской помощи пораженным высокотоксичными химическими веществами как в очагах массового поражения, так и на этапах медицинской эвакуации. Эффективность разработанных отечественных антидотов в целом находится на уровне зарубежных, а по ряду образцов превосходит зарубежные аналоги (профилактический антидот ФОВ П-10М; пеликсим — антидот само- и взаимопомощи при поражении ФОВ).

Вместе с тем технические средства применения антидотов специального назначения не соответствуют современному уровню развития науки и техники. Кроме того, в настоящее время в РФ отсутствует производство антидотов цианидов, веществ раздражающего действия, атропиноподобных психодислептиков и ряда других антидотов специального назначения.

К первоочередным задачам, направленным на решение выявленных системных проблем антидотного обеспечения, на наш взгляд, относятся [4]:

1. Обеспечение эффективной межведомственной координации на федеральном и региональных уровнях по всем аспектам проблемы научно-производственного и нормативно-правового обеспечения населения, учреждений системы здравоохранения и силовых структур РФ средствами антидотной терапии острых отравлений.

2. Определение перспективных направлений разработки и производства средств фармакотерапии, схем и стандартов оказания медицинской помощи при острых отравлениях, а также определение вариантов организационных систем лечебно-профилактического и научно-информационного обеспечения.

3. Осуществление технологического перевооружения производственной базы фармацевтических предприятий, выпускающих антидоты, и внедрение обязательных требований к правилам производства лекарственных средств (GMP), гармонизированных с международными.

4. Оптимизация правовой базы, включающая меры по устранению избыточных административных барьеров как при регистрации средств антидотной терапии специального назначения, так и при обеспечении ими медицинских учреждений федерального уровня и субъектов РФ.

5. Стимулирование производства антидотов, в том числе и инновационных средств антидотной терапии, за счет выработки дополнительных механизмов государственного финансирования.

6. Выпуск отечественной фармацевтической промышленностью стратегически значимых, жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов антидотной терапии.

7. Совершенствование системы подготовки специалистов для фармацевтической промышленности и врачей-токсикологов.

Выполнение стоящих задач целесообразно решать в **два этапа**.

**На первом этапе** проводимые мероприятия должны быть нацелены на развитие производственной базы антидотов (в том числе на основе локализации высокотехнологических производств и исследовательских центров), позволяющей производить лекарственные субстанции и готовые лекарственные формы на их основе в соответствии со стандартом GMP. При этом должны быть выработаны организационно-правовые рычаги преодоления существующего научно-технического, технологического и производственного отставания в области разработки и производства антидотов; обеспечено импортозамещение средств антидотной терапии, входящих в перечень стратегически значимых лекарственных средств, не выпускаемых в настоящее время отечественными производителями.

На этом этапе необходимо решить следующие задачи, направленные на преодоление основных негативных тенденций в области производства и обеспечения антидотами:

1) Создание координирующего федерального органа исполнительной власти с целью проведения единой государственной политики по разработке, производству и обеспечению средствами антидотной терапии соответствующих медицинских учреждений, а также организаций и учреждений других министерств и ведомств.

2) Утверждение перспективных направлений разработки эффективных средств фармакотерапии острых отравлений и вариантов организационных систем лечебно-профилактического обеспечения и научно-информационного обеспечения.

3) Разработка схем и стандартов оказания медицинской помощи при острых отравлениях.

4) Оптимизация правовой базы, включающая меры по устранению избыточных административных барьеров при регистрации средств антидотной терапии специального назначения в соответствии со «Стратегией развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года», утвержденной Приказом Минпромторга РФ от 23.10.2009 № 965 [12].

5) Разработка и принятие необходимых изменений в соответствующих нормативно-правовых актах РФ, направленных на стимулирование производства антидотов (в том числе инновационных средств антидотной терапии) и обеспечение ими лечебно-профилактических учреждений за счет механизмов государственного регулирования и финансирования.

6) Осуществление технологического перевооружения производственной базы фармацевтических предприятий, выпускающих антидоты, и внедрение обязательных требований к правилам производства лекарственных средств (GMP), гармонизированных с международными.

7) Удовлетворение внутреннего спроса на антидоты, входящие в перечень стратегически значимых жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, за счет отечественного производства.

К специфическим мероприятиям первого этапа следует отнести:

а) Мероприятия по поддержке разработчиков, производителей фармацевтических субстанций и готовых лекарственных форм антидотов.

б) Оптимизацию процедуры и сроков регистрации лекарственных средств для обеспечения ускоренного режима внедрения в практику антидотов, разработанных и подготовленных к производству на территории РФ.

в) Формирование Минздравом РФ и Минпромторгом РФ перечня антидотов, рекомендуемых для государственных и региональных закупок (в том числе по программе обеспечения необходимыми лекарственными средствами), и обеспечение ими лечебно-профилактических учреждений федерального уровня и субъектов РФ.

**На втором этапе** направленность проводимых мероприятий должна быть нацелена на завершение перехода к обеспечению российского здравоохранения и потребительского рынка необходимым ассортиментом высокоэффективных и доступных антидотов отечественного производства в условиях модели устойчивого инновационного развития фармацевтической промышленности.

Для этого необходимо решить следующие задачи:

1) Завершение процесса создания технологических кластеров, выпускающих антидоты на базе высокотехнологичных предприятий фармацевтической и медицинской промышленности, научно-исследовательских и образовательных учреждений.

2) Полное удовлетворение внутреннего спроса на средства антидотной терапии за счет отечественного производителя.

3) Создание эффективной системы мониторинга основных тенденций развития средств антидотной терапии в мире и определения приоритетов для дальнейшего развития отечественной фармацевтической промышленности.

4) Укрепление отечественной фармацевтической промышленности и практического здравоохранения высококвалифицированными кадрами.

5) Создание системы непрерывного информационного обеспечения специалистов лечебно-профилактических учреждений по вопросам состояния и перспектив развития антидотной терапии острых отравлений.

К специфическим мероприятиям второго этапа следует отнести:

а) Создание эффективной схемы финансирования всех этапов разработки и производства средств антидотной терапии, формирование госзаказов на закупки антидотов и оснащение ими лечебно-профилактических учреждений федерального уровня и субъектов РФ.

б) Создание инфраструктуры для разработки инновационных антидотов с учетом последних достижений фундаментальных медико-биологических наук и фармацевтических технологий.

в) Модернизацию системы подготовки специалистов в области разработки, производства и использования антидотов.

Для выполнения стоящих задач целесообразно разбить комплекс мероприятий, направленных на оптимизацию системы антидотного обеспечения в РФ, на следующие группы:

1. Организационно-управленческие мероприятия.

2. Развитие научно-технического потенциала фармацевтической промышленности, выпускающей средства антидотной терапии острых отравлений.

3. Развитие информационной инфраструктуры в системе обеспечения антидотами и средствами специфической фармакотерапии острых отравлений.

4. Развитие кадрового потенциала фармацевтической промышленности и практического здравоохранения.

Основные цели и задачи мероприятий (по группам) представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1. Основные цели и задачи мероприятий, направленных на оптимизацию системы антитодного обеспечения РФ

Группы мероприятий	Цель	Задачи
<p>Группа 1 «Организационно-управленческие мероприятия»</p>	<p>1. Создание координационного совета для принятия управленческих решений*. 2. Обеспечение финансирования, процедур размещения и реализации государственных заказов, направленных на обеспечение РФ средствами антитодной терапии. 3. Организация контроля за ранжированными по назначению научно-обоснованными нормами резерва (неснижаемого запаса) антитодов. 4. Осуществление нормативно-правового обеспечения процесса оптимизации производственного развития антитодов и формирования их резерва.</p>	<p>1. Научно-методическое обеспечение функционирования системы независимой экспертизы для выработки рекомендаций по решаемой проблеме. 2. Проведение НИР по разработке технических, эксплуатационных требований к технологиям производства антитодов и выпускаемой продукции (в том числе инновационных средств антитодной терапии). 3. Проведение НИР по оптимизации нормативно-правовой базы разработки и производства антитодов, а также обеспечения ими учреждений здравоохранения федерального уровня и субъектов РФ.</p>
<p>Группа 2 «Развитие научно-технического потенциала фармацевтической промышленности, выпускающей средства антитодной терапии острых отравлений»</p>	<p>1. Технологическое переоснащение научно-производственной базы создания антитодов, входящих в перечни стратегически значимых и жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов отечественного производства для профилактики и лечения острых отравлений. 2. Создание научно-технического потенциала для разработки инновационных антитодов.</p>	<p>1. Реконструкция и техническое перевооружение государственных фармацевтических предприятий, осуществляющих выпуск продукции для решения задач национальной безопасности, оборот которой регулируется законодательством РФ. 2. Проведение взаимосвязанных поисковых и прикладных научных исследований по разработке инновационных средств антитодной терапии. 3. Проведение НИР и НИОКР по разработке технологии производства антитодов, входящих в список стратегически важных антитодов. 4. Проведение доклинических исследований фармакологически активных веществ, имеющих подтвержденные научные данные о механизме их биологической активности. 5. Проведение клинических исследований по оценке безопасности и эффективности инновационных антитодов. 6. Проведение НИР и НИОКР по разработке технологии производства инновационных технических средств применения антитодов, предназначенных для оказания первичной медицинской помощи в условиях ЧС мирного и военного времени. 7. Освоение фармацевтическими компаниями, производящими антитоды, ключевых технологий производства материалов (биоматериалов) для современных изделий медицинской назначения, предназначенных для оказания медицинской помощи в условиях ЧС химической природы.</p>

<p>Группа 3 «Развитие информационной инфраструктуры в системе обеспечения антидотами и средствами специфической фармакотерапии острых отравлений»</p>		<p>1. Проведение выставок, демонстрирующих достижения в области разработок и производства антидотов, технических средств их применения и изделий медицинского назначения для оказания экстренной медицинской помощи при возникновении ЧС. 2. Проведение научно-практических конференций в прикладных научных областях, связанных с разработкой средств антидотной терапии. 3. Создание комплексной, устойчиво функционирующей системы прогнозирования и мониторинга развития средств антидотной терапии, позволяющей принимать обоснованные решения по развитию данной отрасли фармацевтической промышленности на средне- и долгосрочную перспективу. 4. Разработка стандартов медицинской помощи при острых отравлениях и упорядочивание тактики лечения, видов и объемов медицинской помощи пораженным в условиях ЧС химической природы.</p>
<p>Группа 4 «Развитие кадрового потенциала фармацевтической промышленности и практического здравоохранения»</p>		<p>1. Разработка новых и модификация существующих образовательных программ и модулей в системе дипломного и последипломного медицинского образования для обеспечения подготовки квалифицированных кадров в области фармацевтической промышленности, клинической фармакологии и токсикологии. 2. Создание в медицинских вузах самостоятельного курса токсикологии, входящего отдельным разделом в государственные образовательные стандарт высшего профессионального образования по специальности «Лечебное дело», «Педиатрия», «Медико-профилактическое дело», «Медицинская биохимия». 3. Введение токсикологии в список основных специальностей «Номенклатуры специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации». 4. Обеспечение преемственности подготовки врачей-токсикологов в системе вузовского, последипломного и дополнительного медицинского образования.</p>
<p>Конечные результаты выполнения целей и задач:</p> <p>1. Технологическое перевооружение производственных мощностей фармацевтических предприятий и создание научно-исследовательского потенциала для выпуска стратегически значимых и жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. 2. Обеспечение лекарственной безопасности Российской Федерации согласно номенклатуре стратегически важных антидотов.</p>		
<p>*Примечание: В состав координационного совета входят представители заказчиков и иных федеральных органов исполнительной власти; представители предприятий фармацевтической промышленности, ученые и специалисты соответствующих областей. Организационно-техническое обеспечение работы координационного совета, его состав и регламент работы определяет и осуществляет Министерство здравоохранения РФ. На координационный совет возлагаются следующие функции: -выработка уточненных предложений по тематике и объемам финансирования мероприятий; -рассмотрение результатов экспертизы содержания мероприятий (и проектов по их реализации), предлагаемых в очередном финансовом году; -рассмотрение материалов о ходе реализации мероприятий; -подготовка рекомендаций по более эффективной реализации программных мероприятий с учетом тенденций социально-экономического развития РФ и выделяемых ресурсов и средств; -выявление научных, технических и организационных проблем в ходе выполнения комплекса мероприятий и подготовка предложений по их решению.</p>		

В группу 1 «Организационно-управленческие мероприятия» должны войти мероприятия, предусматривающие проведение работ в следующих целях:

- а) создание координационного совета для принятия управленческих решений;
- б) обеспечение финансирования, процедур размещения и реализации государственных заказов, направленных на обеспечение РФ средствами антидотной терапии;
- в) организация контроля за ранжированными по назначению научно-обоснованными нормами создаваемого резерва (неснижаемого запаса) антидотов, его укомплектованностью в соответствии с рекомендуемыми номенклатурой и объемом;
- г) осуществление нормативно-правового обеспечения процесса оптимизации производственного развития антидотов и формирования их резерва.

Группа 1 объединяет мероприятия, связанные с решением задач, направленных на проведение:

- научно-методического обеспечения функционирования системы независимой экспертизы для выработки рекомендаций по решаемой проблеме;
- научно-исследовательских работ по разработке технических, эксплуатационных требований к технологиям производства антидотов и выпускаемой продукции (в том числе инновационных средств антидотной терапии);
- научно-исследовательских работ по оптимизации нормативно-правовой базы разработки и производства антидотов, а также обеспечению ими учреждений здравоохранения федерального уровня и субъектов РФ.

Индикаторами выполнения мероприятий этой группы могут служить:

- количество выполненных научно-исследовательских проектов;
- количество внесенных изменений в действующее законодательство в аспекте решаемой проблемы;
- количество подготовленных экспертных заключений.

В группу 2 «Развитие научно-технического потенциала фармацевтической промышленности, выпускающей средства антидотной терапии острых отравлений», должны войти мероприятия, предусматривающие проведение работ в следующих целях:

- а) технологическое переоснащение научно-производственной базы создания антидотов, входящих в перечни стратегически значимых и жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов отечественного производства для профилактики и лечения острых отравлений;

б) создание научно-технического потенциала для разработки инновационных антидотов.

В группу 2 целесообразно включить следующие мероприятия:

1. Мероприятие «Развитие материально-технической базы государственных фармацевтических предприятий, осуществляющих выпуск субстанций и готовых лекарственных форм антидотов, и научных организаций, осуществляющих прикладные исследования и разработки в области создания инновационных средств антидотной терапии». Предусматривает:

— реконструкцию и техническое перевооружение государственных фармацевтических предприятий, осуществляющих выпуск продукции для обеспечения задач национальной безопасности, оборот которой регулируется законодательством РФ;

— проведение взаимосвязанных поисковых и прикладных научных исследований по разработке инновационных средств антидотной терапии.

2. Мероприятие «Разработка технологии и организация производства антидотов, не производимых отечественными производителями и защищенных (не защищенных) патентами иностранных компаний на территории РФ». Предусматривает:

— проведение научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ по разработке технологии производства антидотов, входящих в список стратегически важных антидотов.

3. Мероприятие «Организация доклинических исследований инновационных средств антидотной терапии». Предусматривает:

— проведение доклинических исследований фармакологически активных веществ, имеющих подтвержденные научные данные о механизме их биологической активности. Проекты данного мероприятия должны основываться на результатах научных исследований, полученных в ходе выполнения федеральных и ведомственных целевых программ.

4. Мероприятие «Организация и проведение клинических исследований инновационных средств антидотной терапии». Предусматривает:

— проведение клинических исследований безопасности и эффективности инновационных антидотов. Проекты данного мероприятия должны основываться на результатах доклинических исследований, полученных в ходе выполнения предыдущее-

го мероприятия, а также на результатах доклинических исследований, полученных организациями всех форм собственности вне рамок таких программ.

5. Мероприятие «Разработка технологий и организация производства инновационных технических средств применения антидотов». Предусматривает:

— проведение научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ по разработке технологий производства инновационных технических средств применения антидотов, предназначенных для оказания первичной медицинской помощи в условиях ЧС мирного и военного времени.

6. Мероприятие «Организация исследований, разработок и опытно-промышленного производства инновационных материалов для изделий медицинского назначения». Предусматривает:

— освоение фармацевтическими компаниями, производящими антидоты, ключевых технологий производства материалов, биоматериалов для современных изделий медицинского назначения, предназначенных для оказания медицинской помощи в условиях ЧС химической природы.

Индикаторами выполнения мероприятий этой группы могут служить:

- общее количество финансируемых проектов;
- количество предприятий фармацевтической промышленности, где произведено технологическое перевооружение производства;
- количество начатых и выполненных проектов научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ по разработке технологий производства антидотов, предназначенных для профилактики и лечения острых отравлений, и технических средств их применения;
- количество выполняемых проектов научно-исследовательских работ по доклиническим исследованиям отечественных инновационных средств антидотной терапии;
- количество выполняемых проектов научно-исследовательских работ по организации и проведению клинических исследований отечественных инновационных средств антидотной терапии;
- количество разработанных промышленных регламентов;
- количество заявлений, поданных на государственную регистрацию субстанций и готовых лекарственных форм антидотов;
- количество отчетов о результатах клинических исследований;

- количество поданных заявок на выдачу патентов и полученных патентов;
- количество производимых по соответствующей номенклатуре перечня и по объемам антидотов, поступающих в лечебно-профилактические учреждения;
- количество произведенных инновационных антидотов с учетом объема производства;
- доля антидотов отечественного производства по соответствующей номенклатуре перечня;
- количество реализованных проектов по разработке технологий производства инновационных технологических материалов со специализированными функциональными характеристиками для изделий медицинского назначения.

В рамках реализации мероприятий данной группы обязательным является проведение конкурсов на право заключения государственных контрактов на разработку технологий производства антидотов.

В группу 3 «Развитие информационной инфраструктуры в системе обеспечения антидотами и средствами специфической фармакотерапии острых отравлений» должны войти мероприятия, предусматривающие проведение работ в следующих целях:

- a) оперативное информирование заинтересованных ведомств, потенциальных инвесторов, научного сообщества о проводимых мероприятиях, направленных на оптимизацию системы антидотного обеспечения;
- b) развитие системы демонстрации достижений в сфере производства и обеспечения антидотами РФ;
- c) научно-методическое и аналитическое обеспечение прогнозирования перспективных направлений развития средств антидотной терапии с учетом достижений в области фундаментальной и прикладных наук;
- d) научно-методическое обеспечение развития нормативно-правовой базы, регламентирующей разработку, производство, внедрение и порядок формирования резерва (неснижаемого запаса) антидотов с учетом мирового опыта развития аналогичных систем;
- e) научно-методическое обеспечение развития научно-технической инфраструктуры, способствующей трансферу научных исследований и разработок в промышленное производство антидотов.

В группу 3 целесообразно включить следующие мероприятия:

1. Мероприятие «Развитие системы информации о достижениях в области разработки и производства антидотов, направленной на демонстрацию целевым аудиториям новейших возможностей российских производителей средств антидотной терапии и формирование положительного образа эффективно модернизирующейся научно-производственной базы средств антидотной терапии для широкого круга специалистов и бизнес-сообщества в России и за рубежом». Предусматривает:

— проведение выставок, демонстрирующих достижения в области разработок и производства средств антидотной терапии, технических средств их применения и изделий медицинского назначения для оказания экстренной медицинской помощи при возникновении ЧС;

— проведение научно-практических конференций в прикладных научных областях, связанных с разработкой антидотов и изделий медицинского назначения.

2. Мероприятие «Поисковое и нормативное средне- и долгосрочное прогнозирование развития производства антидотов фармацевтической промышленностью». Предусматривает:

— создание комплексной и устойчиво функционирующей системы прогнозирования и мониторинга развития средств антидотной терапии, позволяющей принимать обоснованные решения по перспективам развития данной отрасли фармацевтической промышленности на средне- и долгосрочную перспективу.

3. Мероприятие «Разработка стандартов медицинской помощи при острых отравлениях в соответствии с научными достижениями в области фундаментальных и прикладных медико-биологических наук и наличием соответствующих средств антидотной терапии». Предусматривает:

— направленность на оптимизацию оказания медицинской помощи, упорядочивание тактики лечения, видов и объемов лечебной помощи пораженным в результате воздействия факторов химической природы.

Индикаторами выполнения мероприятий этой группы могут служить:

- количество выполненных научно-исследовательских проектов;
- количество разработанных методических материалов;
- количество проведенных научно-практических семинаров по вопросам состояния и перспективам развития средств антидотной терапии;
- количество проведенных российских выставок средств антидотной терапии;

- количество зарубежных выставок, в которых участвовали российские экспоненты;
- количество проведенных научно-практических конференций по вопросам состояния и перспективам развития антидотной терапии;
- количество объектов научно-технической продукции, услуг, технологий и инновационных проектов, представленных в рамках мероприятий, связанных с демонстрацией передовых результатов российских исследований и разработок в области антидотной терапии;
- количество публикаций в российских и иностранных научных изданиях о состоянии и перспективах развития системы антидотной терапии (антидотного обеспечения), а также в средствах массовой информации о деятельности российского научно-производственного фармацевтического сектора, занятого в разработке и производстве антидотов.

В группу 4 «Развитие кадрового потенциала фармацевтической промышленности и практического здравоохранения» должны войти мероприятия, предусматривающие проведение работ с такими целями:

- a) Разработка новых и модификация существующих образовательных программ и образовательных модулей в системе дипломного и последипломного медицинского образования для обеспечения подготовки квалифицированных кадров в области фармацевтической промышленности, клинической фармакологии и токсикологии.
- b) Создание в медицинских вузах самостоятельного курса токсикологии, входящего отдельным разделом в государственный образовательный стандарт высшего профессионального образования по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия», «Медико-профилактическое дело», «Медицинская биохимия».
- c) Введение токсикологии в список основных специальностей «Номенклатуры специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации».
- d) Обеспечение преемственности подготовки врачей-токсикологов в системе вузовского, последипломного и дополнительного медицинского образования.

Для разработки проектов в рамках этих мероприятий необходимо создание специальных рабочих групп, включающих представителей заинтересованных федеральных органов исполнительной власти, высших учебных заведений и научно-производственных центров.

Индикаторами выполнения мероприятий этой группы могут служить:

- количество разработанных образовательных программ для высших (и средних) учебных заведений;
- количество разработанных образовательных модулей для высших (и средних) учебных заведений;
- количество изменений, внесенных в действующее законодательство в сфере медико-фармацевтического образования;
- количество проведенных курсов повышения квалификации;
- количество проведенных курсов переподготовки кадров;
- количество специалистов, прошедших подготовку и переподготовку.

Для достижения ближайших, среднесрочных и долгосрочных целей формирования системы обеспечения антидотами целесообразно планирование и проведение научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ.

1. Ближнесрочные перспективы связаны: с регистрацией новых отечественных антидотов, разработанных к настоящему времени; получением разрешений на их медицинское применение и принятием на снабжение. Это относится прежде всего к антидотам цианидов, веществ раздражающего действия, психодислептиков, производство и закупка которых в настоящее время РФ не осуществляется.

2. Среднесрочные перспективы связаны с разработкой и внедрением новых средств антидотной терапии на основе имеющегося экспериментально-технологического обоснования, которое в том или ином объеме выполнено научно-исследовательскими учреждениями РФ.

3. Долгосрочные перспективы связаны с разработкой и внедрением средств антидотной терапии, основанных на использовании биотехнологических и генно-инженерных технологий.

На основании анализа состояния и перспектив развития системы антидотной терапии, с учетом произошедших качественных изменений сути химической опасности, ниже приведены приоритетные направления и задачи научных исследований по совершенствованию системы антидотной терапии в РФ. Их реализация позволит качественно изменить состояние обеспеченности РФ средствами антидотной терапии и защищенности населения от поражающих факторов химической природы.

К основным направлениям научных исследований по оптимизации системы антидотной терапии в РФ относятся [1, 5]:

а) Разработка технологий и возобновление производства ранее разработанных в СССР, но не выпускаемых в настоящее время антидотов цианидов, психодислептиков, веществ раздражающего действия.

б) Разработка тактико-технических требований к средствам антидотной терапии, отражающих уровень современных и перспективных технологий в области медико-биологической защиты населения от воздействия факторов химической природы.

с) Разработка научно-обоснованных критериев доклинической оценки антидотов, безопасного и эффективного их использования.

д) Научные исследования, направленные на разработку оптимальных схем медикаментозной терапии и стандартов медицинской помощи при острых отравлениях.

е) Экспериментально-клинические исследования, направленные на разработку и создание новых препаратов (либо адаптации тех или иных фармакопейных лекарственных средств) в качестве:

— антидотов целевого назначения (прежде всего инновационных антидотов ФОВ, цианидов, веществ раздражающего действия, опиоидов);

— средств купирования критических состояний, угрожающих жизни, безотносительно к этиологическому фактору и особенностям патогенеза острого отравления (токсический отек легких, токсический судорожный синдром);

— антидотов широкого спектра действия, которые опосредованно проявляют активность за счет модификации естественных систем метаболизма и детоксикации ксенобиотиков (на основе модуляторов системы микросомального окисления, стимуляторов процессов конъюгации и пр.);

— средств восстановления и сохранения дееспособности при формировании транзиторных реакций токсического генеза;

— средств повышения устойчивости организма к воздействию неблагоприятных факторов химической природы;

— средств, ускоряющих течение реабилитационного периода и снижающих вероятность развития отдаленных последствий воздействия токсикантов.

Основными задачами научных исследований, направленных на совершенствование системы антидотной терапии в РФ, являются [1, 5]:

— Проведение фундаментальных и поисковых исследований по теоретическим основам разработки антидотов токсичных химических веществ исходя из современных данных о механизмах их токсического действия.

— Изучение специфической антидотной активности и безопасности инновационных препаратов.

— Исследование эффективности использования оригинальных лекарственных препаратов по новому назначению в качестве средств лечения острых отравлений.

— Разработка новых лекарственных форм имеющихся антидотов (или их компонентов), а также инновационных средств их технического применения.

— Разработка способов стабилизации субстанций и лекарственных форм внедряемых антидотов.

— Научное обоснование разработки технологии синтеза и методов аналитического контроля процессов получения полупродуктов и целевого препарата применительно к существующей сырьевой базе и техническим возможностям предприятий.

— Разработка научных основ и критериев экспертной оценки эффективности антидотов в зависимости от механизмов их действия, продолжительности защитного эффекта, времени экспозиции, в сочетании с данными по частоте их применения, с целью постоянного обновления номенклатуры антидотов, используемых при ликвидации чрезвычайных ситуаций химической этиологии, исключения устаревших и неэффективных антидотов и пополнения списка новыми высокоактивными препаратами.

— Разработка научно-методических, организационно-правовых материалов по внедрению стандартов проведения доклинических, клинических исследований и производства лекарств (GLP, GCP, GMP) в соответствии с федеральным законом РФ от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [13] и исходя из специфики применения антидотов специального назначения.

— Разработка и утверждение новой редакции «Методических указаний по экспериментальному изучению эффективности и безопасности фармакологических средств и их комбинаций, обладающих свойствами антидотов».

— Разработка стандартов медицинской помощи при острых отравлениях.

Решение стоящих проблем, как уже отмечалось, возможно при условии, что государство возьмет на себя основную нагрузку по поддержанию (запуску) производства имеющегося спектра антидотов, дальнейшему инновационному развитию системы

разработки и производства средств антидотной терапии и обеспечения ими медицинских формирований военного и гражданского здравоохранения.

Пути решения проблемы обеспечения антидотами медицинских учреждений находятся в двух плоскостях: оперативной, нацеленной на обеспечение своевременного проведения антидотной терапии при спорадических (одиночных) отравлениях на производстве и в быту, и стратегической, направленной на организацию оказания антидотной терапии при групповых (и массовых) поражениях в условиях возникновения ЧС химической природы (обусловленных бытовыми, аварийно-производственными причинами и возможными террористическими посягательствами) [1].

Если оперативная сторона имеет относительно сложившийся характер решения, обусловленный, прежде всего, конкретными условиями жизнедеятельности населения различных регионов, то стратегическая составляющая требует всестороннего учета более широкого круга вопросов, связанных с определением номенклатуры, оценкой потребности и механизмов истребования антидотных средств, стоимостного определения необходимого резерва, учитывающего рациональное использование, режимы хранения, сроки освежения, утилизацию антидотов и др.

Данные проведенного анализа свидетельствуют о перспективности использования смешанного (с элементами децентрализации на основе жесткого централизованного регулирования) подхода к формированию стратегических запасов антидотов на случай ЧС:

Формирование резерва антидотов является прерогативой федеральных структур.

Обеспечение экстренной доступности антидотов (номенклатура и объем которых определяются на местах с учетом специфики риска «уязвимости территории») возлагается на органы исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации, которые эшелонируют медицинское имущество по регионам, территориям и организуют выполнение мероприятий по поддержанию его неснижаемого запаса в готовности к использованию по назначению.

Первичная ответственность за проведение мероприятий, направленных на ликвидацию медико-санитарных последствий ЧС (в том числе оказание медицинской помощи с использованием средств антидотной терапии) возлагается на местные и региональные органы здравоохранения.

При создании резервов (неснижаемых запасов) антидотов для ликвидации последствий ЧС химической природы следует руководствоваться принципами унификации,

полноты и адекватности создания; максимальной готовности, адекватного хранения; своевременного обновления и утилизации; учета и контроля; иерархической структуры; оптимизации приобретения и размещения [16].

Экономически целесообразным является оснащение лечебных учреждений антидотами с учетом дифференцированного подхода к экстренности их применения, возможности доставки из мест хранения для обеспечения медицинских формирований в короткие сроки. Антидотами неотложного применения (до 30 минут) должны быть обеспечены все подразделения, оказывающие неотложную, в том числе первичную медицинскую помощь при отравлениях (бригады скорой медицинской помощи, приемные отделения и отделения реанимации центров острых отравлений и больниц скорой помощи).

В соответствии с перечнем антидотов, рекомендуемых для включения в резерв медицинских формирований (неснижаемый запас) для обеспечения мероприятий, направленных на ликвидацию медико-санитарных последствий ЧС химической природы, по срочности применения к группе «А» (незамедлительное применение антидота в течение первых 30 минут после поражения) отнесены: атропин, аминостигмин (нивалин), амилнитрит, карбоксим, кислород, метиленовый синий, натрия тиосульфат, натрия нитрит, налоксон, 4-диметил-аминофенол, пеликсим, пиридоксин, уголь активированный, цинка бисвинилимидазола диацетат (ацизол); к группе «В» (применение антидота в течение 2 часов после поражения) — десферал, димеркаптопропансульфонат натрия (унитиол), калий-железо гексацианоферрат (ферроцин), кальция тринатрия пентетат (пентацин), этанол; к группе «С» (требующихся в течение 6 часов и более после поражения) — пеницилламин [3].

Запасы антидотов целесообразно создавать на территориальном (субъект РФ — республика, край, область), местном (город, район и т.д.) и объектовом (объект, предприятие) уровнях с учетом специфики потенциальной химической опасности и прогнозируемых санитарных потерь. При этом ориентировочные нормы создаваемого запаса антидотов необходимо рассчитывать с учетом прогнозируемых при ЧС санитарных потерь, структуры и сроков их формирования, порядка применения антидотов и их количества, необходимого для лечения одного пораженного [2–3].

В регионах с населением численностью до 2 миллионов человек, и не имеющих существенных запасов высокотоксичных веществ, достаточно накопление антидотов (приоритетных с учетом региональной специфики) из расчета до 100 пораженных. В регионах с численностью населения более 2 миллионов и высоким химическим по-

тенциалом запас антидотов должен формироваться из расчета не менее чем на 200 пораженных.

Как уже отмечалось, решение всех аспектов рассматриваемой проблемы возможно только на основе эффективной межведомственной координации как на федеральном, так и региональных уровнях.

Первоочередной задачей, решаемой на федеральном уровне, должно стать принятие решения Правительством РФ о госзаказе (и соответственно, об определении фармацевтических предприятий-производителей антидотов в России), о целевом выделении средств из госбюджета для финансирования производства антидотов (приобретения их за рубежом при отсутствии отечественного производителя) и их распределении на территории субъектов РФ. При этом целесообразным явилось бы включение вопроса обеспеченности отдельными, наиболее важными с точки зрения химической безопасности, антидотами в процедуру лицензирования медицинских организаций, предполагающих оказание медицинской помощи больным с острыми химическими отравлениями.

Для актуализации номенклатуры средств антидотной терапии и формирования их запасов с учетом территориальных особенностей, определения учреждений (мест) хранения неснижаемого запаса антидотов, обеспечивающих своевременную и беспрепятственную их доставку в случае возникновения ЧС химической природы, необходимо проведение систематического изучения эпидемиологии острых химических отравлений, выявления факторов риска возникновения ЧС химической этиологии на территориях субъектов РФ. Эти направления должны стать обязательными в деятельности органов исполнительной власти в сфере здравоохранения на муниципальном уровне для идентификации прямых и опосредованных последствий ЧС, определяющих потребность в антидотах.

Создание действенной системы непрерывного информационного обеспечения специалистов лечебно-профилактических, научно-исследовательских и образовательных учреждений по вопросам состояния и перспективам развития средств антидотной терапии будет способствовать оптимизации системы антидотного обеспечения Российской Федерации.

### **Список источников:**

1. Состояние и перспективные направления научно-производственного развития антидотной терапии в Российской Федерации / В. Б. Назаров, В. Д. Гладких, А. Ю. Беловолов, В. А. Николаев и др. // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы радиационной медицины и промышленной токсикологии». Красноярск, 2012. С. 140–145.
2. Назаров В. Б. К вопросу формирования резервов средств антидотной терапии для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций / В. Б. Назаров, В. Д. Гладких, А. Ю. Беловолов и др. // Материалы научно-практической конференции «Медицинское обеспечение работников ядерно-энергетического комплекса, химических производств, предприятий водного транспорта». Саратов, 2012. С. 63–65.
3. Назаров В. Б. К вопросу определения номенклатуры средств антидотной терапии, предназначенных для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций химической природы / В. Б. Назаров, В. Д. Гладких, Ю. Н. Остапенко, В. А. Николаев // Материалы научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития средств медицинской защиты от экстремальных факторов». Москва, 2012. С. 22–26.
4. Назаров В. Б. Антидотная терапия в системе мероприятий, направленных на ликвидацию медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций: состояние и перспективы развития / В. Б. Назаров, В. Д. Гладких, А. Ю. Беловолов // Медицина экстремальных ситуаций. 2013. № 1 (43). С. 6–18.

5. Назаров В. Б., Гладких В. Д. Медикаментозные средства специального назначения. Современное состояние и перспективы развития // Материалы научно-практической конференции «Перспективные технологии медицинского обеспечения Вооруженных Сил Российской Федерации». СПб., 2013. С. 92–94.
6. Постановление Правительства РФ от 28.02.1996 № 195 (ред. от 04.09.2012) «Вопросы Всероссийской службы медицины катастроф» (вместе с «Положением о Всероссийской службе медицины катастроф», «Положением о межведомственных координационных комиссиях Всероссийской службы медицины катастроф»).
7. Постановление Правительства РФ от 10.11.1996 № 1340 «О порядке создания и использования резервов материальных ресурсов для ликвидации чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера».
8. Постановление Правительства РФ от 30.12.2003 № 794 «О единой государственной системе предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций».
9. Приказ Минздравсоцразвития РФ 28.11.2006 № 803 «Об утверждении Положений о функциональных подсистемах Всероссийской службы медицины катастроф и Резервов медицинских ресурсов единой государственной системы предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций».
10. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 11.08.2008 № 410н «Об организации в Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации работы по разработке порядков оказания отдельных видов (по профилям) медицинской помощи и стандартов медицинской помощи».
11. Особенности состояния и перспективы развития национальных систем обеспечения антидотами / С. Х. Сарманаев, Е. В. Ковалев, Г. П. Простакишин, В. Б. Назаров, В. Д. Гладких // Материалы научно-практической конференции

- «Состояние и перспективы развития средств медицинской защиты от экстремальных факторов». Москва, 2012. С. 26–37.
12. «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года», утвержденная Приказом Минпромторга РФ от 23.10.2009 № 965.
  13. Федеральный закон РФ от 21.12.1994 № 68-ФЗ «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера».
  14. Федеральный закон РФ от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
  15. «Положение о резерве медицинского имущества Минздравсоцразвития РФ для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций», утвержденное приказом Минздравсоцразвития РФ от 04.04.2006 № 253.
  16. Ибрагимова Г. Я. Методологические основы организации фармацевтической помощи пораженным в условиях чрезвычайных ситуаций на территориальном уровне : Автореф. дисс. ... докт. фарм. наук. Москва, 2007. 50 с.

## **Заключение**

Одной из составляющих концепции медицинского обеспечения химической безопасности является наличие научно-обоснованной системы обеспечения средствами антидотной терапии, включающей разработку, производство, оснащение медицинских формирований специфическими средствами фармакотерапии и оптимизация стандартов медицинской помощи при различных нозологических формах острых отравлений.

Результаты мониторинга научных исследований, проводимых за рубежом, свидетельствуют о том, что актуальность решения задач по оптимизации системы оказания токсикологической помощи, и в частности антидотной терапии, признается во всем мире. Анализ научной информации об организации системы антидотной терапии отравлений высокотоксичными соединениями свидетельствует, что как в Российской Федерации, так и в других государствах существуют одностипные нерешенные проблемы, касающиеся, прежде всего, определения номенклатуры антидотов и их объемов для формирования резервов (неснижаемых запасов).

Активность правительств различных государств, направленная на разрешение рассматриваемой проблемы, проявляется по-разному, и во многом определяется готовностью к выделению достаточных средств на финансирование развития системы антидотного обеспечения, научных разработок новых направлений антидотной терапии, в том числе и на долгосрочную перспективу.

Проведенная субъектами Российской Федерации инвентаризация химически опасных объектов и имеющегося резерва средств антидотной терапии показала, что по номенклатуре и количеству запасы антидотов, создаваемые в различных субъектах Российской Федерации, существенно различаются и в целом не соответствуют современному состоянию антидотной терапии острых отравлений и требованиям рекомендательных документов. В отдельных субъектах Российской Федерации запасы антидотных средств не создаются, так как вероятность появления случаев массовых отравлений (даже в результате террористических актов) как угроза не рассматривает-

ся. В других регионах территориальные органы здравоохранения при формировании резервов испытывают определенные трудности из-за отсутствия соответствующей информационно-методической базы, что приводит к несоответствию создаваемых резервов антидотов (по номенклатуре и объемам) вероятным угрозам.

Сопоставление структуры острых отравлений, вызываемых аварийно опасными химическими веществами, бытовыми ядами и потенциальными средствами химического терроризма, свидетельствует, что удельный вес токсикантов групп, при отравлении которыми требуется использование антидотов, составляет примерно 44%. С учетом токсикологических особенностей, создающихся в зонах чрезвычайных ситуаций химической природы, уточнен перечень приоритетных токсикантов, способных приводить к массовым (групповым) отравлениям, при лечении которых необходимо использование антидотов. В данный перечень вошли: фосфорорганические соединения (включая ФОВ и их прекурсоры); продукты горения (оксид углерода и другие токсичные продукты горения); цианиды; металлы и их соли (ртуть, таллий, соединения мышьяка); гидразин и его производные; спирты (метанол, этиленгликоль); психодислептики (галлюциногены типа BZ); наркотики группы опия; раздражающие вещества (хлорацетофенон, CS, CR и др.).

Основные тенденции развития антидотной терапии в мире свидетельствуют о том, что перечни антидотов, применяемых при острых отравлениях, постоянно пополняются как за счет разработки новых антидотов, так и за счет расширения показаний к использованию известных фармакологических препаратов.

Возобновление и активизация научных исследований в области совершенствования системы антидотной терапии в Российской Федерации сталкивается с определенными технологическими и финансовыми проблемами: в силу изменения формы собственности фармацевтическим предприятиям экономически невыгодно заниматься разработкой и производством антидотов, поскольку из-за ограниченного спроса они относятся к так называемым сиротским фармацевтическим препаратам.

По результатам анализа современного состояния системы обеспечения антидотами в Российской Федерации выявлены системные проблемы, к которым, в первую очередь, следует отнести:

— неспособность отечественной фармацевтической промышленности (в текущий момент) обеспечить население Российской Федерации основной номенклатурой современных средств антидотной терапии;

- низкий уровень обеспеченности антидотами лечебно-профилактических учреждений, в том числе и на случай проведения мероприятий, направленных на ликвидацию медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций химической природы;

- низкий уровень инновационных технологий, используемых при разработке и производстве средств антидотной терапии;

- отсутствие гибкой, эффективной системы прохождения регистрации антидотных средств специального назначения;

- несоответствие существующей нормативно-правовой базы обеспечения антидотами медицинских формирований современным реалиям химической опасности.

Составляющими факторами системных проблем являются:

- экономическая демотивация фармацевтических предприятий к производству имеющегося спектра антидотов и разработке инновационных средств антидотной терапии;

- дисбаланс регуляторных требований к предприятиям-производителям, выпускающим средства специального назначения;

- экономическая демотивация руководящих органов исполнительной власти в сфере здравоохранения по обеспечению лечебно-профилактических учреждений средствами антидотной терапии в связи с их низкой востребованностью в каждодневной медицинской практике;

- дефицит высококвалифицированных кадров для фармацевтической промышленности и практического здравоохранения (врачей-токсикологов).

К основным направлениям решения системных проблем, связанных с научно-производственным и нормативным развитием антидотного обеспечения Российской Федерации, отнесены:

- необходимость создания координирующего государственного органа для проведения единой государственной политики по разработке, производству и обеспечению средствами антидотной терапии;

- обеспечение эффективной межведомственной координации на федеральном и региональных уровнях по всем аспектам проблемы, включающим научно-производственные, информационные и нормативно-правовые аспекты;

- осуществление технологического перевооружения производственной базы фармацевтических предприятий, выпускающих антидоты, и внедрение обязательных

требований к правилам производства лекарственных средств, гармонизированных с международными;

— определение перспективных направлений разработки и производства антидотов, стандартов лечения острых химических отравлений, вариантов организационных систем обеспечения антидотами;

— оптимизация правовой базы, включающей меры по устранению избыточных административных барьеров при регистрации средств антидотной терапии специального назначения и обеспечении ими лечебно-профилактических учреждений;

— формирование политики ценообразования антидотов и государственной финансовой поддержки фармацевтических предприятий (и научных центров), разрабатывающих и выпускающих средства антидотной терапии;

— совершенствование системы подготовки специалистов в области токсикологии и фармацевтической промышленности.

На основании анализа состояния и перспектив развития системы антидотной терапии, с учетом произошедших качественных изменений в содержании и сути химической опасности, к приоритетным направлениям и задачам научных исследований, нацеленным на развитие системы антидотной терапии в Российской Федерации, отнесены, в частности:

— разработка технологий и возобновление производства ранее разработанных в СССР, но не выпускаемых в настоящее время, антидотов цианидов, психодислептиков, веществ раздражающего действия;

— разработка тактико-технических требований к средствам антидотной терапии, отражающих уровень современных и перспективных технологий в области медико-биологической защиты от воздействия факторов химической природы;

— разработка новых лекарственных форм имеющихся антидотов (или их компонентов), а также инновационных технических средств их применения;

— научные исследования, направленные на разработку оптимальных схем медикаментозной терапии и стандартов медицинской помощи при острых отравлениях;

— экспериментально-клинические исследования, направленные на разработку и создание новых препаратов (либо на адаптацию тех или иных фармакопейных лекарственных средств к практике клинической токсикологии) в качестве:

а) антидотов целевого назначения (прежде всего инновационных антидотов ФОВ, цианидов, веществ раздражающего действия, опиоидов);

б) средств купирования критических состояний, угрожающих жизни, безотносительно к этиологическому фактору и особенностям патогенеза острого отравления (токсический отек легких, токсический судорожный синдром);

с) антидотов широкого спектра действия, опосредующих активность за счет модификации естественных систем метаболизма и детоксикации ксенобиотиков (на основе модуляторов системы микросомального окисления, стимуляторов процессов конъюгации и пр.);

д) средств восстановления и сохранения дееспособности при формировании транзиторных реакций токсического генеза;

е) средств повышения устойчивости организма к воздействию неблагоприятных факторов химической природы;

и) средств, ускоряющих течение реабилитационного периода и снижающих вероятность развития отдаленных последствий воздействия токсикантов.

Решение стоящих проблем, как уже отмечалось, возможно при условии, что государство возьмет на себя основную нагрузку по поддержанию (запуску) производства необходимого спектра антидотов и обеспечению ими медицинских формирований военного и гражданского здравоохранения.

Пути решения проблемы обеспечения антидотами медицинских организаций находятся в двух плоскостях: оперативной, нацеленной на обеспечение своевременного проведения антидотной терапии при спорадических (одиночных) отравлениях на производстве и в быту, и стратегической, направленной на организацию оказания антидотной терапии при групповых (и массовых) поражениях в условиях ЧС.

При этом, формирование резерва антидотов является прерогативой федеральных структур, обеспечение же экстренной доступности средств антидотной терапии возлагается на органы исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов РФ, которые эшелонируют медицинское имущество по регионам, территориям и организуют выполнение мероприятий по поддержанию его неснижаемого запаса в готовности к использованию по назначению.

Запасы антидотов целесообразно создавать на территориальном, местном и объектовом уровне с учетом специфики потенциальной химической опасности. При этом ориентировочные нормы создаваемого запаса антидотов необходимо рассчитывать с учетом прогнозируемых при ЧС санитарных потерь, структуры и сроков их

формирования, порядка применения антидотов и их количества, необходимого для лечения одного пораженного. Экономически целесообразным является оснащение медицинских организаций антидотами, с учетом дифференцированного подхода к экстренности их применения, возможности доставки из мест хранения для обеспечения медицинских формирований в короткие сроки.

Как уже отмечалось, решение всех аспектов рассматриваемой проблемы возможно только на основе эффективной межведомственной координации как на федеральном, так и региональных уровнях.

Первоочередной задачей, решаемой на федеральном уровне, должно стать принятие решения на уровне Правительства РФ о госзаказе, целевом выделении средств из госбюджета для финансирования производства антидотов (приобретения их за рубежом при отсутствии отечественного производителя) и их распределении на территории субъектов РФ.

Для актуализации номенклатуры средств антидотной терапии и формирования их запасов с учетом территориальных особенностей, определения учреждений (мест) хранения неснижаемого запаса антидотов, обеспечивающих своевременную и беспрепятственную их доставку в случае возникновения ЧС химической природы, необходимо проведение систематического мониторинга эпидемиологии острых химических отравлений, выявления факторов риска возникновения ЧС химической этиологии на территориях субъектов РФ.

Создание действенной системы непрерывного информационного обеспечения специалистов медицинских организаций, научно-исследовательских и образовательных учреждений по вопросам состояния и перспективам развития средств антидотной терапии будет способствовать оптимизации системы антидотного обеспечения Российской Федерации.

---

# **ПРИЛОЖЕНИЯ**

## Приложение 1

**Классификация острых отравлений по МКБ-10**

Кодирование отравлений осуществляется двумя кодами: диагноз отравления — код с буквой Т (класс XIX) и причина отравления — код с буквами Y и X (класс XX).

Таблица П.1.1. Коды диагноза отравления

Код МКБ	Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ
<b>T36</b>	<b>Отравление антибиотиками системного действия</b>
T36.0	Пенициллинами
T36.1	Цефалоспоринами и другими β-лактамазообразующими антибиотиками
T36.2	Группы хлорамфеникола
T36.3	Макролидами
T36.4	Тетрациклинами
T36.5	Группы аминогликозидов
T36.6	Рифампицинами
T36.7	Противогрибковыми антибиотиками системного действия
T36.8	Другими антибиотиками системного действия
T36.9	Антибиотиками системного действия неуточненными
<b>T37</b>	<b>Отравление другими противoinфекционными и противопаразитарными средствами системного действия</b>
T37.0	Сульфаниламидами
T37.1	Антимикобактериальными препаратами
T37.2	Противомаларийными препаратами и средствами, действующими на других простейших, паразитирующих в крови
T37.3	Другими антипротозойными препаратами

Код МКБ	Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ
Т37.4	Антигельминтными средствами
Т37.5	Противовирусными препаратами
Т37.8	Другими уточненными противомикробными и противопаразитарными средствами системного действия
Т37.9	Противомикробными и противопаразитарными средствами системного действия неуточненными
<b>Т38</b>	<b>Отравление гормонами, их синтетическими заменителями и антагонистами, не классифицированное в других рубриках</b>
Т38.0	Глюкокортикоидами и их синтетическими аналогами
Т38.1	Гормонами щитовидной железы и их аналогами
Т38.2	Антитиреоидными препаратами
Т38.3	Инсулином и пероральными гипогликемическими [противодиабетическими] препаратами
Т38.4	Пероральными контрацептивами
Т38.5	Другими эстрогенами и прогестеронами
Т38.6	Антигонадотропинами, антиэстрогенами, антиандрогенами, не классифицированными в других рубриках
Т38.7	Андрогенами и их анаболическими аналогами
Т38.8	Другими и неуточненными гормонами и их синтетическими заменителями
Т38.9	Другими и неуточненными антагонистами гормонов
<b>Т39</b>	<b>Отравление не опиоидными анальгезирующими, жаропонижающими и противоревматическими средствами</b>
Т39.0	Салицилатами
Т39.1	Производными 4-аминофенола
Т39.2	Производными пиразолона
Т39.3	Другими нестероидными противовоспалительными средствами [NSAID]

Код МКБ	Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ
Т39.4	Противоревматическими средствами
Т39.8	Другими ненаркотическими анальгезирующими и жаропонижающими средствами, не классифицированными в других рубриках
Т39.9	Ненаркотическими анальгезирующими, жаропонижающими и противоревматическими препаратами неуточненными
<b>Т40</b>	<b>Отравление наркотиками и психодислептиками [галлюциногенами]</b>
Т40.0	Опиум
Т40.1	Героином
Т40.2	Другими опиоидами
Т40.3	Метадоном
Т40.4	Другими синтетическими наркотиками
Т40.5	Кокаином
Т40.6	Другими и неуточненными наркотиками
Т40.7	Каннабисом (производными)
Т40.8	Лизергидом (ЛСД)
Т40.9	Другими и неуточненными психодислептиками [галлюциногенами]
<b>Т41</b>	<b>Отравление анестезирующими средствами и терапевтическими газами</b>
Т41.0	Средствами для ингаляционного наркоза
Т41.1	Средствами для внутривенного наркоза
Т41.2	Другими и неуточненными средствами для общего наркоза
Т41.3	Местноанестезирующими средствами
Т41.4	Анестезирующими средствами неуточненными
Т41.5	Терапевтическими газами

Код МКБ	Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ
<b>T42</b>	<b>Отравление противосудорожными, седативными, снотворными и противопаркинсоническими средствами</b>
T42.0	Производными гидантоина
T42.1	Иминостильбенами
T42.2	Сукцинимидами и оксазолидиндионами
T42.3	Барбитуратами
T42.4	Бензодиазепинами
T42.5	Смешанными противоэпилептическими препаратами, не классифицированными в других рубриках
T42.6	Другими противоэпилептическими, седативными и снотворными средствами
T42.7	Противосудорожными, седативными и снотворными средствами неуточненными
T42.8	Противопаркинсоническими препаратами и другими мышечными депрессантами центрального действия
<b>T43</b>	<b>Отравление психотропными средствами, не классифицированное в других рубриках</b>
T43.0	Трициклическими и тетрациклическими антидепрессантами
T43.1	Антидепрессантами – ингибиторами моноаминоксидазы
T43.2	Другими и неуточненными антидепрессантами
T43.3	Антипсихотическими и нейролептическими препаратами
T43.4	Нейролептиками-производными фенотиазинового ряда бутерофенона и тиоксанта
T43.5	Другими и неуточненными антипсихотическими и нейролептическими препаратами
T43.6	Психостимулирующими средствами, характеризующимися возможностью пристрастия к ним
T43.8	Другими психотропными средствами, не классифицированными в других рубриках
T43.9	Психотропными средствами неуточненными
<b>T44</b>	<b>Отравление препаратами, действующими преимущественно на вегетативную нервную систему</b>
T44.0	Ингибиторами холинэстеразы

Код МКБ	Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ
Т44.1	Другими парасимпатомиметическими [холинергическими] средствами
Т44.2	Ганглиоблокирующими средствами, не классифицированными в других рубриках
Т44.3	Другими парасимпатолитическими [антихолинергическими и антимускариновыми] и спазмолитическими средствами, не классифицированными в других рубриках
Т44.4	Антагонистами преимущественно $\alpha$ -адренорецепторов, не классифицированными в других рубриках
Т44.5	Антагонистами преимущественно $\beta$ -адренорецепторов, не классифицированными в других рубриках
Т44.6	Антагонистами $\alpha$ -адренорецепторов, не классифицированными в других рубриках
Т44.7	Антагонистами $\beta$ -адренорецепторов, не классифицированными в других рубриках
Т44.8	Центральнодействующими и адренонейронблокирующими средствами, не классифицированными в других рубриках
Т44.9	Другими и неуточненными препаратами, действующими преимущественно на вегетативную нервную систему
<b>Т45</b>	<b>Отравление препаратами преимущественно системного действия и гематологическими агентами, не классифицированное в других рубриках</b>
Т45.0	Противоаллергическими и противорвотными средствами
Т45.1	Противоопухолевыми и иммунодепрессивными препаратами
Т45.2	Витаминами, не классифицированными в других рубриках
Т45.3	Ферментами, не классифицированными в других рубриках
Т45.4	Железом и его соединениями
Т45.5	Антикоагулянтами
Т45.6	Препаратами, влияющими на фибринолиз
Т45.7	Антагонистами антикоагулянтов, витамином К и другими коагулянтами
Т45.8	Другими препаратами, преимущественно системного действия, и гематологическими агентами

Код МКБ	Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ
T45.9	Препаратами преимущественно системного действия и гематологическими агентами неуточненными
<b>T46</b>	<b>Отравление препаратами, действующими преимущественно на сердечно-сосудистую систему</b>
T46.0	Сердечными гликозидами и препаратами аналогичного действия
T46.1	Блокаторами кальциевых каналов
T46.2	Другими противоритмическими препаратами, не классифицированными в других рубриках
T46.3	Коронарорасширяющими препаратами, не классифицированными в других рубриках
T46.4	Ингибиторами ангиотензинконвертирующих ферментов
T46.5	Другими гипотензивными средствами, не классифицированными в других рубриках
T46.6	Антигиперлипидемическими и антисклеротическими средствами
T46.7	Препаратами, расширяющими периферические сосуды
T46.8	Антиварикозными препаратами, включая склерозирующие агенты
T46.9	Другими и неуточненными средствами, влияющими преимущественно на сердечно-сосудистую систему
<b>T47</b>	<b>Отравление препаратами, действующими преимущественно на органы пищеварения</b>
T47.0	Антагонистами гистамина H <sub>2</sub> -рецепторов
T47.1	Другими антацидными препаратами и препаратами, угнетающими желудочную секрецию
T47.2	Раздражающими слабительными средствами
T47.3	Солевыми и осмотическими слабительными средствами
T47.4	Другими слабительными средствами
T47.5	Препаратами, стимулирующими пищеварение
T47.6	Противодиарейными средствами
T47.7	Рвотными средствами

Код МКБ	Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ
T47.8	Другими средствами, действующими преимущественно на желудочно-кишечный тракт
T47.9	Средствами, действующими преимущественно на желудочно-кишечный тракт, неуточненными
<b>T48</b>	<b>Отравление препаратами, действующими преимущественно на гладкую и скелетную мускулатуру и органы дыхания</b>
T48.0	Препаратами группы окситоцина
T48.1	Миорелаксантами [блокаторами н-холинорецепторов скелетных мышц]
T48.2	Другими и неуточненными средствами, действующими преимущественно на мускулатуру
T48.3	Противокашлевыми средствами
T48.4	Отхаркивающими средствами
T48.5	Средствами от насморка
T48.6	Противоастматическими средствами, не классифицированными в других рубриках
T48.7	Другими и неуточненными средствами, действующими преимущественно на дыхательную систему
<b>T49</b>	<b>Отравление препаратами местного действия, влияющими преимущественно на кожу и слизистые оболочки, и средствами, используемыми в офтальмологической, оториноларингологической и стоматологической практике</b>
T49.0	Противогрибковыми, противомикробными и противовоспалительными препаратами местного действия, не классифицированными в других рубриках
T49.1	Противозудными средствами
T49.2	Вяжущими средствами и детергентами местного действия
T49.3	Смягчающими, уменьшающими раздражение и защитными средствами
T49.4	Кератолитическими, кератопластическими и другими препаратами и средствами для лечения волос
T49.5	Препаратами и средствами, применяемыми в офтальмологической практике
T49.6	Препаратами и средствами, применяемыми в отоларингологической практике

Код МКБ	Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ
Т49.7	Стоматологическими препаратами, применяемыми местно
Т49.8	Другими средствами местного применения
Т49.9	Средствами местного применения неуточненными
<b>T50</b>	<b>Отравление диуретиками и другими неуточненными лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами</b>
Т50.0	Минералокортикоидами и их антагонистами
Т50.1	«Петлевыми» диуретиками
Т50.2	Ингибиторами карбоангидразы, производными бензотиадиазина и другими диуретическими средствами
Т50.3	Препаратами, влияющими на электролитный, энергетический и водный баланс
Т50.4	Препаратами, влияющими на обмен мочевой кислоты
Т50.5	Средствами, подавляющими аппетит
Т50.6	Противоядиями и комплексонами, не классифицированными в других рубриках
Т50.7	Аналептическими средствами и антагонистами «опиатных» рецепторов
Т50.8	Диагностическими средствами
Т50.9	Другими и неуточненными лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами
<b>T51</b>	<b>Токсическое действие алкоголя</b>
Т51.0	Этанола
Т51.1	Метанола
Т51.2	2-Пропанола
Т51.3	Сивушных масел
Т51.8	Других спиртов
Т51.9	Спирта неуточненного
<b>T52</b>	<b>Токсическое действие органических растворителей</b>

Код МКБ	Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ
T52.0	Нефтепродуктов
T52.1	Бензола
T52.2	Гомологов бензола
T52.3	Гликолей
T52.4	Кетонов
T52.8	Других органических растворителей
T52.9	Органических растворителей неуточненных
<b>T53</b>	<b>Токсическое действие галогенпроизводных алифатических и ароматических углеводов</b>
T53.0	Четыреххлористого углерода
T53.1	Хлороформа
T53.2	Трихлорэтилена
T53.3	Тетрахлорэтилена
T53.4	Дихлорметана
T53.5	Хлорофторуглеродов
T53.6	Других галогенпроизводных ароматических углеводов
T53.7	Других галогенпроизводных алифатических углеводов
T53.9	Галогенпроизводных алифатических и ароматических углеводов неуточненных
<b>T54</b>	<b>Токсическое действие разъедающих веществ</b>
T54.0	Фенола и его гомологов
T54.1	Других разъедающих органических веществ
T54.2	Едких кислот и кислотоподобных веществ
T54.3	Едких щелочей и щелочеподобных веществ
T54.9	Разъедающих веществ неуточненных

Код МКБ	Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ
T55	Токсическое действие мыл и детергентов
<b>T56</b>	<b>Токсическое действие металлов</b>
T56.0	Свинца и его соединений
T56.1	Ртути и ее соединений
T56.2	Хрома и его соединений
T56.3	Кадмия и его соединений
T56.4	Меди и ее соединений
T56.5	Цинка и его соединений
T56.6	Олова и его соединений
T56.7	Бериллия и его соединений
T56.8	Других металлов
T56.9	Металла неуточненного
<b>T57</b>	<b>Токсическое действие других неорганических веществ</b>
T57.0	Мышьяка и его соединений
T57.1	Фосфора и его соединений
T57.2	Марганца и его соединений
T57.3	Цианистого водорода и его соединений
T57.8	Других уточненных неорганических веществ
T57.9	Неорганического вещества неуточненного
T58	Токсическое действие окиси углерода
<b>T59</b>	<b>Токсическое действие других газов, дымов и паров</b>
T59.0	Окислов азота
T59.1	Двуокиси серы

<b>Код МКБ</b>	<b>Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ</b>
T59.2	Формальдегида
T59.3	Слезоточивого газа
T59.4	Газообразного хлора
T59.5	Газообразного фтора и фтористого водорода
T59.6	Сероводорода
T59.7	Двуокиси углерода
T59.8	Других уточненных газов, дымов и паров
T59.9	Газов, дымов и паров неуточненных
<b>T60</b>	<b>Токсическое действие пестицидов</b>
T60.0	Фосфорорганических и карбаматных инсектицидов
T60.1	Галогенированных инсектицидов
T60.2	Других инсектицидов
T60.3	Гербицидов и фунгицидов
T60.4	Родентицидов
T60.8	Других пестицидов
T60.9	Пестицидов неуточненных
<b>T61</b>	<b>Токсическое действие ядовитых веществ, содержащихся в съеденных пищевых морепродуктах</b>
T61.0	Отравление сикватерой
T61.1	Отравление рыбой семейства скумбриевых
T61.2	Отравление другой рыбой и моллюсками
T61.8	Токсическое действие других морепродуктов
T61.9	Токсическое действие морепродуктов неуточненных

Код МКБ	Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ
<b>T62</b>	<b>Токсическое действие других ядовитых веществ, содержащихся в съеденных пищевых продуктах</b>
T62.0	В съеденных грибах
T62.1	В съеденных ягодах
T62.2	В другом(их) съеденном(ых) растении(ях)
T62.8	Других ядовитых веществ, содержащихся в съеденных пищевых продуктах
T62.9	Ядовитых веществ, содержащихся в съеденных пищевых продуктах неуточненных
<b>T63</b>	<b>Токсический эффект, обусловленный контактом с ядовитыми животными</b>
T63.0	Змеиного яда
T63.1	Яда других пресмыкающихся
T63.2	Яда скорпиона
T63.3	Яда паука
T63.4	Яда других членистоногих
T63.5	Токсический эффект, обусловленный контактом с рыбой
T63.6	Токсический эффект, обусловленный контактом с другими морскими животными
T63.8	Токсический эффект, обусловленный контактом с другими ядовитыми животными
T63.9	Токсический эффект, обусловленный контактом с ядовитым животным неуточненным
<b>T64</b>	<b>Токсическое действие загрязняющих пищевые продукты афлотоксина и других микотоксинов</b>
<b>T65</b>	<b>Токсическое действие других и неуточненных веществ</b>
T65.0	Цианидов
T65.1	Стрихнина и его солей
T65.2	Табака и никотина
T65.3	Нитропроизводных и аминопроизводных бензола и его гомологов
T65.4	Дисульфида углерода

<b>Код МКБ</b>	<b>Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ</b>
T65.5	Нитроглицерина и других азотных кислот и сложных эфиров
T65.6	Красок и красящих веществ, не классифицированных в других рубриках
T65.8	Других уточненных веществ
T65.9	Неуточненного вещества
<b>T78</b>	<b>Неблагоприятные эффекты, не классифицированные в других рубриках</b>
T78.2	Анафилактический шок неуточненный
T78.3	Ангioneвротический отек
T78.4	Аллергия неуточненная
<b>T96</b>	<b>Последствия отравлений лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами</b>
<b>T97</b>	<b>Последствия токсического действия веществ преимущественно немедицинского назначения</b>

### **Внешние причины заболеваемости и смертности (Класс XX)**

Данный класс, который в предыдущих пересмотрах МКБ являлся дополнительным, позволяет классифицировать происшествия, условия и обстоятельства причины отравления. В тех случаях, когда используется код из данного класса, подразумевается, что он должен применяться как дополнение к коду из другого класса, указывающему на характер состояния, в токсикологической практике, соответственно, из XIX класса «Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин».

Рубрики для обозначения последствий внешних причин указаны в блоке Y85–Y89.

*Таблица П.1.2. Воздействие дыма, огня и пламени*

<b>Код МКБ</b>	<b>Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ</b>
X08	Воздействие других уточненных источников дыма, огня и пламени
X09	Воздействие неуточненных источников дыма, огня и пламени

Таблица П.1.3. Контакт с ядовитыми животными и растениями

<b>Код МКБ</b>	<b>Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ</b>
X20	Контакт с ядовитыми змеями и ящерицами
X21	Контакт с ядовитыми пауками
X22	Контакт со скорпионами
X23	Контакт с шершнями, осами и пчелами
X24	Контакт с многоножками и ядовитыми тысячножками (тропическими)
X25	Контакт с другими уточненными ядовитыми членистоногими
X26	Контакт с ядовитыми морскими животными и растениями
X27	Контакт с другими уточненными ядовитыми животными
X28	Контакт с другими уточненными ядовитыми растениями
X29	Контакт с неуточненными ядовитыми растениями и животными

Таблица П.1.4. Случайное отравление и воздействие ядовитыми веществами

<b>Код МКБ</b>	<b>Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ</b>
X40	Случайное отравление и воздействие неопиоидными анальгетиками, жаропонижающими и противоревматическими средствами
X41	Случайное отравление и воздействие противосудорожными, седативными, снотворными, противопаркинсоническими и психотропными средствами, НКДР
X42	Случайное отравление и воздействие наркотиками и психодислептиками [галлюциногенами], не классифицированными в других рубриках
X43	Случайное отравление и воздействие другими лекарственными средствами, влияющими на вегетативную нервную систему
X44	Случайное отравление и воздействие другими и неуточненными лекарственными средствами, медикаментами и биологическими субстанциями
X45	Случайное отравление и воздействие алкоголем

<b>Код МКБ</b>	<b>Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ</b>
X46	Случайное отравление и воздействие органическими растворителями, галогенсодержащими углеводородами и их парами
X47	Случайное отравление и воздействие другими газами и парообразными веществами
X48	Случайное отравление и воздействие пестицидами
X49	Случайное отравление и воздействие другими и неуточненными химическими и ядовитыми веществами

*Таблица П.1.5 . Преднамеренное самоповреждение*

<b>Код МКБ</b>	<b>Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ</b>
X60	Преднамеренное самоотравление и воздействие неопиоидными анальгетиками, жаропонижающими и противоревматическими средствами
X61	Преднамеренное самоотравление противосудорожными, седативными, снотворными, противопаркинсоническими и психотропными средствами, НКДР
X62	Преднамеренное самоотравление и воздействие наркотиками и психодислептиками (галлюциногенами), не классифицированное в других рубриках
X63	Преднамеренное самоотравление и воздействие другими лекарственными средствами, действующими на вегетативную нервную систему
X64	Преднамеренное самоотравление и воздействие другими и неуточненными лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами
X65	Преднамеренное самоотравление и воздействие алкоголем
X66	Преднамеренное самоотравление и воздействие органическими растворителями, галогенсодержащими углеводородами и их парами
X67	Преднамеренное самоотравление и воздействие другими газами и парообразными веществами
X68	Преднамеренное самоотравление и воздействие пестицидами
X69	Преднамеренное самоотравление и воздействие другими и неуточненными химическими и ядовитыми веществами

Таблица П.1.6. Нападение

<b>Код МКБ</b>	<b>Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ</b>
X85	Нападение с применением лекарственных средств, медикаментов и биологических веществ
X86	Нападение с применением едких веществ
X87	Нападение с применением пестицидов
X88	Нападение с применением газов и парообразных веществ
X89	Нападение с применением других уточненных химических и ядовитых веществ
X90	Нападение с применением неуточненных химических или ядовитых веществ

Таблица П.1.7. Повреждение с неопределенными намерениями

<b>Код МКБ</b>	<b>Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ</b>
Y10	Отравление и воздействие опиоидными анальгетиками, жаропонижающими и противоревматическими средствами с неопределенными намерениями
Y11	Отравление и воздействие противосудорожными, седативными, снотворными, противопаркинсоническими и психотропными средствами, НКДР с неопределенными намерениями
Y12	Отравление и воздействие наркотиками и психодислептиками [галлюциногенами], НКДР с неопределенными намерениями
Y13	Отравление и воздействие другими лекарственными средствами, влияющими на вегетативную нервную систему, с неопределенными намерениями
Y14	Отравление и воздействие другими и неуточненными лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами с неопределенными намерениями
Y15	Отравление и воздействие алкоголем с неопределенными намерениями
Y16	Отравление и воздействие органическими растворителями и галогенсодержащими углеводородами и их парами с неопределенными намерениями
Y17	Отравление и воздействие другими газами и парообразными веществами с неопределенными намерениями
Y18	Отравление и воздействие пестицидами с неопределенными намерениями
Y19	Отравление и воздействие другими и неуточненными химическими и ядовитыми веществами с неопределенными намерениями

**Таблица П.1.8. Осложнения лечебных вмешательств (лекарственные средства, медикаменты и биологические вещества, являющиеся причиной неблагоприятных реакций при их терапевтическом применении)**

<b>Код МКБ</b>	<b>Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ</b>
Y40.0	Пенициллины
Y40.1	Цефалоспорины и другие бета-лактамы антибиотики
Y40.2	Препараты хлорамфениколовой группы
Y40.3	Макролиды
Y40.4	Тетрациклины
Y40.5	Аминогликозиды
Y40.6	Рифамицины
Y40.7	Противогрибковые антибиотики системного действия
Y40.8	Другие системные антибиотики
Y40.9	Системные антибиотики неуточненные
Y41.0	Сульфаниламидные препараты
Y41.1	Антимикобактериальные препараты
Y41.2	Противомалярийные препараты и средства, действующие на других простейших, паразитирующих в крови
Y41.3	Другие средства для лечения протозойных инфекций
Y41.4	Антигельминтные средства
Y41.5	Противовирусные лекарственные средства
Y41.8	Другие уточненные системные противоионфекционные и противопаразитарные средства
Y41.9	Системные противоионфекционные и противопаразитарные препараты неуточненные
Y42.0	Глюкокортикоиды и их синтетические аналоги
Y42.1	Тиреоидные гормоны и их заменители
Y42.2	Антитиреоидные препараты
Y42.3	Инсулин и пероральные гипогликемические [противодиабетические] препараты
Y42.4	Пероральные контрацептивы
Y42.5	Другие эстрогены и прогестогены
Y42.6	Антигонадотропины, антиэстрогены, антиандрогены, не классифицированные в других рубриках
Y42.7	Андрогены и их анаболические аналоги
Y42.8	Другие и неуточненные гормоны и их синтетические заменители
Y42.9	Другие и неуточненные антагонисты гормонов
Y43.0	Противоаллергические и противорвотные средства
Y43.1	Противоопухолевые антимаболиты
Y43.2	Противоопухолевые природные препараты
Y43.3	Другие противоопухолевые препараты
Y43.4	Иммунодепрессивные средства
Y43.5	Средства, повышающие кислотность и щелочность

<b>Код МКБ</b>	<b>Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ</b>
Y43.6	Ферменты, не классифицированные в других рубриках
Y43.8	Другие лекарственные средства, преимущественно системного действия, не классифицированные в других рубриках
Y43.9	Лекарственные препараты системного действия неуточненные
Y44.0	Препараты железа и другие препараты для лечения гипохромной анемии
Y44.1	Витамин B12, фолиевая кислота и другие препараты для лечения мегалобластной анемии
Y44.2	Антикоагулянты
Y44.3	Антагонисты антикоагулянтов, витамин К и другие коагулянты
Y44.4	Противотромбические препараты [ингибиторы агрегации тромбоцитов]
Y44.5	Тромболитические препараты
Y44.6	Нативная кровь и продукты крови
Y44.7	Заменители плазмы
Y44.9	Другие и неуточненные препараты, влияющие на состав крови
Y45.0	Опиоидные и родственные анальгезирующие средства
Y45.1	Салицилаты
Y45.2	Производные пропионовой кислоты
Y45.3	Другие нестероидные противовоспалительные лекарственные средства [NSAID]
Y45.4	Противоревматические средства
Y45.5	Производные 4-аминофенола
Y45.8	Другие анальгезирующие, жаропонижающие и противовоспалительные средства
Y45.9	Анальгезирующие, жаропонижающие и противовоспалительные средства неуточненные
Y46.0	Сукцинимиды
Y46.1	Оксазолидиндионы
Y46.2	Производные гидантоина
Y46.3	Деоксибарбитураты
Y46.4	Иминостилбены
Y46.5	Вальпроевая кислота
Y46.6	Другие и неуточненные противосудорожные средства
Y46.7	Противопаркинсонические лекарственные средства
Y46.8	Антиспастические лекарственные средства
Y47.0	Барбитураты, не классифицированные в других рубриках
Y47.1	Бензодиазепины
Y47.2	Производные хлора
Y47.3	Паральдегиды
Y47.4	Соединения брома
Y47.5	Различные седативные и снотворные средства, не классифицированные в других рубриках
Y47.8	Другие седативные, снотворные и анксиолитические средства
Y47.9	Седативные, снотворные и анксиолитические средства неуточненные
Y48.0	Анестезирующие средства, применяющиеся в виде ингаляций
Y48.1	Парентеральные обезболивающие препараты
Y48.2	Другие и неуточненные обезболивающие вещества общего действия

<b>Код МКБ</b>	<b>Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ</b>
Y48.3	Местноанестезирующие средства
Y48.4	Обезболивающие средства неуточненные
Y48.5	Терапевтические газы
Y49.0	Трициклические и тетрациклические антидепрессанты
Y49.1	Ингибиторы моноаминоксидазы
Y49.2	Другие и неуточненные антидепрессанты
Y49.3	Антипсихотические и нейролептические препараты фенотиазинового ряда
Y49.4	Нейролептики – производные бутирофенона и тиоксантена
Y49.5	Другие антипсихотические и нейролептические препараты
Y49.6	Психодислептики [галлюциногены]
Y49.7	Психостимулирующие средства, характеризующиеся возможностью пристрастия к ним
Y49.8	Другие психотропные препараты, не классифицированные в других рубриках
Y49.9	Психотропные средства неуточненные
Y50.0	Аналептические средства
Y50.1	Антагонисты опиоидных рецепторов
Y50.2	Метилксантины, не классифицированные в других рубриках
Y50.8	Другие стимуляторы центральной нервной системы
Y50.9	Стимуляторы центральной нервной системы неуточненные
Y51.0	Ингибиторы холинэстеразы
Y51.1	Другие парасимпатомиметические [холинергические] средства
Y51.2	Ганглиоблокирующие средства, не классифицированные в других рубриках
Y51.3	Другие парасимпатолитические [антихолинергические и антиму斯卡ринные] и спазмолитические средства, не классифицированные в других рубриках
Y51.4	Агонисты преимущественно альфа-адренорецепторов, не классифицированные в других рубриках
Y51.5	Агонисты преимущественно бета-адренорецепторов, не классифицированные в других рубриках
Y51.6	Антагонисты альфа-адренорецепторов, не классифицированные в других рубриках
Y51.7	Антагонисты бета-адренорецепторов, не классифицированные в других рубриках
Y51.8	Центральнодействующие и адренергические нейронблокирующие средства, не классифицированные в других рубриках
Y51.9	Другие и неуточненные лекарства, действующие преимущественно на вегетативную нервную систему
Y52.0	Сердечные гликозиды и препараты аналогичного действия
Y52.1	Блокаторы кальциевых каналов
Y52.2	Другие противоритмические препараты, не классифицированные в других рубриках
Y52.3	Коронарорасширяющие средства, не классифицированные в других рубриках
Y52.4	Ингибиторы ангиотензинконвертирующих ферментов
Y52.5	Другие гипотензивные средства, не классифицированные в других рубриках
Y52.6	Антигиперлипидемические и антиатеросклеротические препараты
Y52.7	Препараты, расширяющие периферические сосуды

<b>Код МКБ</b>	<b>Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ</b>
Y52.8	Антиварикозные [венотонические] лекарственные средства, включая склерозирующие агенты
Y52.9	Другие и неуточненные препараты, действующие преимущественно на сердечно-сосудистую систему
Y53.0	Антагонисты гистаминовых H <sub>2</sub> -рецепторов
Y53.1	Другие антациды и средства, угнетающие желудочную секрецию
Y53.2	Раздражающие слабительные средства
Y53.3	Солевые и осмотические слабительные средства
Y53.4	Другие слабительные
Y53.5	Препараты, стимулирующие пищеварение
Y53.6	Противодиарейные средства
Y53.7	Рвотные средства
Y53.8	Другие препараты, действующие преимущественно на желудочно-кишечный тракт
Y53.9	Препараты, действующие преимущественно на желудочно-кишечный тракт, неуточненные
Y54.0	Минералокортикоиды
Y54.1	Антагонисты минералокортикоидов [антагонисты альдостерона]
Y54.2	Ингибиторы карбоангидразы
Y54.3	Производные бензотиадиазина
Y54.4	«Петлевые» диуретики
Y54.5	Другие диуретики
Y54.6	Препараты, влияющие на электролитный, энергетический и водный баланс
Y54.7	Препараты, влияющие на обмен кальция
Y54.8	Средства, влияющие на обмен мочевой кислоты
Y54.9	Минеральные соли, не классифицированные в других рубриках
Y55.0	Гормональные препараты группы окситоцина
Y55.1	Миорелаксанты [блокаторы h-холинорецепторов скелетных мышц]
Y55.2	Другие и неуточненные препараты, влияющие преимущественно на мускулатуру
Y55.3	Противокашлевые средства
Y55.4	Отхаркивающие средства
Y55.5	Лекарственные средства, используемые при насморке
Y55.6	Антиастматические средства, не классифицированные в других рубриках
Y55.7	Другие и неуточненные препараты, действующие на органы дыхания
Y56.0	Противогрибковые, противомикробные и противовоспалительные средства местного действия, не классифицированные в других рубриках
Y56.1	Противозудные средства
Y56.2	Вяжущие средства и детергенты местного действия
Y56.3	Смягчающие, уменьшающие раздражение и защитные средства
Y56.4	Кератолитические, кератопластические и другие лекарственные средства и препараты для лечения волос
Y56.5	Лекарственные средства и препараты, применяемые в офтальмологической практике
Y56.6	Лекарственные средства и препараты, применяемые в отоларингологической практике
Y56.7	Лекарственные средства, применяемые местно в стоматологической практике

<b>Код МКБ</b>	<b>Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ</b>
Y56.8	Другие препараты местного применения
Y56.9	Препараты местного применения неуточненные
Y57.0	Препараты, угнетающие аппетит [анорексигенные средства]
Y57.1	Липотропные средства
Y57.2	Противоядия и комплексоны, не классифицированные в других рубриках
Y57.3	Специальные средства для лечения алкоголизма, вызывающие непереносимость алкоголя
Y57.4	Фармацевтические добавки
Y57.5	Рентгеноконтрастные среды
Y57.6	Другие диагностические препараты
Y57.7	Витамины, не классифицированные в других рубриках
Y57.8	Другие лекарственные средства и медикаменты
Y57.9	Лекарственные средства и медикаменты неуточненные
Y58.0	Вакцина БЦЖ
Y58.1	Брюшнотифозная и паратифозная вакцины
Y58.2	Холерная вакцина
Y58.3	Чумная вакцина
Y58.4	Столбнячная вакцина
Y58.5	Дифтерийная вакцина
Y58.6	Коклюшная вакцина, включая комбинированные вакцины с коклюшным компонентом
Y58.8	Смешанные бактериальные вакцины, кроме комбинированных вакцин с коклюшным компонентом
Y58.9	Другие и неуточненные бактериальные вакцины
Y59.0	Вирусная вакцина
Y59.1	Риккетсиозная вакцина
Y59.2	Вакцина против простейших
Y59.3	Иммуноглобулин
Y59.8	Другие уточненные вакцины и биологические вещества
Y59.9	Вакцины и биологические вещества неуточненные

*Таблица П.1.9. Дополнительные факторы, имеющие отношение к заболеваемости и смертности*

<b>Код МКБ</b>	<b>Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ</b>
Y90.0	Содержание алкоголя в крови менее чем 20 мг/100 мл
Y90.1	Содержание алкоголя в крови 20–39 мг/100 мл
Y90.2	Содержание алкоголя в крови 40–59 мг/100 мл
Y90.3	Содержание алкоголя в крови 60–79 мг/100 мл
Y90.4	Содержание алкоголя в крови 80–99 мг/100 мл
Y90.5	Содержание алкоголя в крови 100–119 мг/100 мл

<b>Код МКБ</b>	<b>Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ</b>
Y90.6	Содержание алкоголя в крови 120–199 мг/100 мл
Y90.7	Содержание алкоголя в крови 200–239 мг/100 мл
Y90.8	Содержание алкоголя в крови 240 мг/100 мл или более
Y90.9	Присутствие алкоголя в крови, содержание не уточнено
Y91.0	Алкогольная интоксикация легкой степени
Y91.1	Алкогольная интоксикация средней степени
Y91.2	Алкогольная интоксикация тяжелой степени
Y91.3	Алкогольная интоксикация очень тяжелой степени
Y91.9	Алкогольное опьянение неуточненное

Таблица П.1.10. Последствия внешних причин

<b>Код МКБ</b>	<b>Подрубрика классификации отравлений и воздействия химических веществ</b>
Y86.0	Последствия других несчастных случаев
Y87.0	Последствия умышленного самоповреждения
Y87.1	Последствия нападения
Y87.2	Последствия событий [повреждений], не уточненных как случайные или преднамеренные
Y88.0	Последствия неблагоприятного воздействия лекарственных средств, медикаментов и биологических веществ, примененных в терапевтических целях
Y88.1	Последствия случайного нанесения вреда пациенту во время выполнения хирургических и терапевтических процедур
Y88.3	Последствия хирургических и терапевтических процедур как причин аномальной реакции или позднего осложнения у пациента без упоминания о случайном нанесении ему вреда
Y89.0	Последствия в результате действий, предусмотренных законом
Y89.1	Последствия военных действий
Y89.9	Последствия неуточненных внешних причин

Следует отметить, что при необходимости экспертной оценки причинно-следственной связи отравления с профессиональными факторами коды причин отравлений могут иметь еще 4-й и 5-й знак, указываемые через точку.

4-м знаком указывается место происшествия: 0 – дом; 1 – специальное учреждение для проживания; 2 – школа, другие учреждения и общественный административный район (здания, включая примыкающие участки, используемые как места общего поль-

зования или для пребывания отдельных групп населения); 3 – площадки для занятий спортом и спортивных соревнований; 4 – улица или автомагистраль; 5 – учреждение или район торговли и обслуживания; 6 – производственные и строительные площадки и помещения; 7 – ферма; 8 – другие уточненные места; 9 – неуточненное место.

5-м знаком отражается вид деятельности пострадавшего в момент происшествия: 0 – во время физических занятий; 1 – во время занятий на досуге; 2 – во время работы с целью получения дохода (в том числе путь на работу и обратно, а также дополнительная оплачиваемая работа); 3 – во время других видов работ (в том числе домашние обязанности, учебная деятельность, обязанности без цели получения заработка); 4 – во время отдыха, сна, приема пищи или других видов жизнедеятельности (в том числе личной гигиены); 8 – во время других уточненных видов деятельности; 9 – во время неуточненной деятельности.

## Приложение 2

Таблица П. 2. Перечень требующих разработки стандартов лечения острых отравлений приоритетными токсичными химическими веществами

№ п/п	Наименование стандарта	Наименование ТХВ	Предусмотренные стандартом виды мед. помощи
1	Стандарт медицинской помощи больным с острыми отравлениями ФОС *	Фосфорорганические соединения, включая ФОВ и их прекурсоры	Скорая. Специализированная
2	Стандарт медицинской помощи больным с острыми отравлениями оксидом углерода и другими продуктами горения *	Оксид углерода, другие продукты горения	Скорая. Специализированная
3	Стандарт медицинской помощи больным с острыми отравлениями продуктами горения и термохимическим поражением дыхательных путей *	Продукты горения, термохимическая травма	Специализированная
4	Стандарт медицинской помощи больным с острыми отравлениями цианидами *	Синильная кислота и ее производные	Скорая. Специализированная
5	Стандарт медицинской помощи больным с острыми отравлениями метгемоглобинообразователями	Акрилонитрил, нитро- и амидопроизводные ароматических углеводородов	Скорая. Специализированная
	Стандарт медицинской помощи больным с отравлениями ртутью *	Ртуть	Специализированная
7	Стандарт медицинской помощи больным с отравлениями таллием *	Таллий	Специализированная
8	Стандарт медицинской помощи больным с отравлениями соединениями мышьяка *	Соединения мышьяка	Специализированная
9	Стандарт медицинской помощи больным с острыми отравлениями гидразином и его производными *	Гидразин и его производные	Скорая. Специализированная
10	Стандарт медицинской помощи больным с острыми отравлениями метанолом *	Метанол	Скорая. Специализированная

№ п/п	Наименование стандарта	Наименование ТХВ	Предусмотренные стандартом виды мед. помощи
11	Стандарт медицинской помощи больным с острыми отравлениями этиленгликолем *	Этиленгликоль	Скорая. Специализированная
12	Стандарт медицинской помощи больным с острыми отравлениями хлорированными углеводородами	Тетрахлорметан, дихлорэтан, трихлорэтилен	Скорая. Специализированная
13	Стандарт медицинской помощи больным с острыми отравлениями аммиаком	Аммиак	Скорая. Специализированная
14	Стандарт медицинской помощи больным с острыми отравлениями хлором	Хлор	Скорая. Специализированная
15	Стандарт медицинской помощи больным с острыми отравлениями раздражающими веществами*	Раздражающие вещества (CS, CR, хлорацетофенон, хлорацетон, бромацетон)	Скорая. Специализированная
16	Стандарт медицинской помощи больным с острыми отравлениями окислами азота	Окислы азота	Скорая. Специализированная
17	Стандарт медицинской помощи больным с острыми отравлениями психодислептиками *	Психодислептики	Скорая. Специализированная
18	Стандарт медицинской помощи больным с острыми отравлениями наркотиками группы опия	Опиоиды (производные фентанила)	Скорая. Специализированная
19	Стандарт медицинской помощи больным с острыми отравлениями сероводородом	Сероводород	Скорая. Специализированная
*Примечание: стандарты лечения отравлений, требующих применения антидотов			

### Приложение 3

#### **Нормы обеспечения субъектов Российской Федерации и учреждений федерального уровня средствами антидотной терапии, необходимыми для оказания медицинской помощи при острых отравлениях**

Рекомендуемые нормы обеспечения медицинских формирований субъектов Российской Федерации и учреждений федерального уровня антидотами, необходимыми для оказания медицинской помощи при острых отравлениях высокотоксичными химическими веществами, составлены на основе проведенной специалистами ФМБА России, службы «Медицины катастроф» Минздравсоцразвития России и Военно-медицинской службы Минобороны России экспертной оценки состояния и перспектив развития системы антидотного обеспечения и терапии групповых (массовых) острых отравлений в Российской Федерации.

**Таблица П.3.1. Ориентировочные нормы обеспечения субъектов РФ и учреждений федерального уровня антидотами, необходимыми для оказания медицинской помощи при острых отравлениях высокотоксичными веществами в результате химических аварий мирного времени**

<b>Наименование средства антидотной терапии</b>	<b>Лекарственная форма, форма выпуска</b>	<b>Показания</b>	<b>К-во препарата на одного пораженного</b>
Активированный уголь	табл. по 0,5 и 0,25; принимать по 25 г на 100 мл воды	Пероральное отравление неизвестным ядом	50 г
Амилнитрит, Пропилнитрит	амп. 0,5 мл в ватно-марлевой оплетке	Отравление цианидами	2 амп.
Аминостигмин	амп. 1 мл 0,1%-го р-ра, в/м	Отравление ВЗ; холинолитиками	8 амп.
Атропина сульфат	амп. 1,0 мл 0,1%-го р-ра, в/в (в/м) до явлений переатропинизации	Отравление ФОС, карбаматами	100 амп.

Наименование средства антидотной терапии	Лекарственная форма, форма выпуска	Показания	К-во препарата на одного пораженного
Ацетилцистеин	амп. 10-20%-го р-ра для инъекций	Отравления фосгеноподобными соединениями, галогенизированными углеводородами, нитрилами, паракватом, солями тяжелых металлов	10 амп.
Ацизол (бис-1-виниламидозол –цинк-диацетат)	амп. 1 мл 6%-го р-ра в/м (вводить на 0,5%-м растворе новокаина в объеме 1,0 мл на человека) Капсулы по 120 г.	Отравление оксидом углерода	8 амп.; дальнейшая поддерживающая терапия –14 капсул
Десфероксамин (десферал)	амп. по 0,5 г сухого препарата	Отравление солями железа	12 амп.
Дигоксин-специфичные FAV-антитела	порошок во флаконах (содержимое одного фл. связывает 0,6 мг дигоксина)	Отравление дигоксином	1 флакон
Дикобальтовая соль ЭДТА	амп. 10 мл 15%-го р-ра в/в – кап. медленно	Отравление цианидами	4 амп.
Галантамин (ниволин)	амп. 2 мл 0,5%-го р-ра	Отравление ВЗ; холинолитиками	5 амп.
Карбоксим	амп. 1,0 мл 15%-го р-ра в/м, в/в	Отравление ФОС	2 амп.
Метиленовый синий	амп. 1%-го водного или спиртового р-ра (1 - 2 мг/кг) в/в	Отравление метгемоглобинообразователями	2 амп.
Налоксон	амп. 1,0 мл 0,04%-го р-ра (начальная доза 1–2 мг в/в, в/м, п/кожно; назначать повторно при рецидивах проявлений отравления)	Отравление наркотическими анальгетиками	3 амп.
Натрия нитрит	порошок, 10–20 мл 2%-го раствора, в/в	Отравление цианидами	2 амп.
Натрия тиосульфат	амп. 10–20 мл 30%-го р-ра в/в	Отравление цианидами, соединениями ртути, мышьяка, метгемоглобинообразователями	5–10 амп.

Наименование средства антидотной терапии	Лекарственная форма, форма выпуска	Показания	К-во препарата на одного пораженного
П-10М	табл. (2 табл. на прием)	Профилактика отравления ФОВ	1 упаковка
Пеликсим	Шприц-тюбик 1 мл в/м	Отравление ФОВ	2 шприц-тюбика
Пенициламин	капсулы по 150–250 мг, табл. по 250 мг (по 1 г в сутки, разделив на 4 дозы, перед едой)	Отравление свинцом, мышьяком	1 упаковка
Пентацин	амп. 5 мл 5%-го р-ра (разовая доза 5–30 мл в/м) в течение 1–2 дней		10–20 амп.
Пиридоксин гидрохлорид	Амп. 1 мл 5%-го р-ра в/м, в/в	Отравление гидразином	30 амп.
Противоботулинические сыворотки (А, В, Е)	профилактическое в/м введение сывороток по 1000–2000 МЕ каждого типа с последующим наблюдением за пострадавшим в течение 10–12 дней	Отравление ботулотоксином	1 доза
Тетацин-кальций (ДТПА)	амп. 20 мл 10%-го р-ра в/в кап. в 5%-м р-ре глюкозы	Отравление ртутью, мышьяком свинцом	2 амп.
Унитиол	амп. 5 мл 5%-го р-ра в/м, табл. по 0,25 г и 0,5 г	Отравление мышьяком, ртутью, люизитом	10 амп.
Унитиол (мазь)	содержит 30% вещества	Поражение кожи люизитом	1 туба
Ферроцин	табл. по 0,5 г (per os в дозе 250 мг/кг в сутки в 4 приема)	Отравление таллием	60 табл.
Этанол	начальная доза рассчитывается на достижение уровня этанола в крови не менее 100 мг/100 мл (42 г/70 кг) – в виде 30%-го раствора внутрь по 50–100 мл; в виде 5%-го раствора в/в	Отравление метанолом, этиленгликолем	100 мл
ЭДТА-Са	вводить 50–75 мг/кг/сут в/м или в/в за 3–6 приемов в течение 5 дней; после перерыва повторить курс	Отравление свинцом, другими металлами	2 амп.

**Таблица П.3.2. Резерв (неснижаемый запас) лекарственных средств для оказания медицинской помощи 50 пораженным хлором, аммиаком, кислотами (серной, азотной, соляной) при химических авариях**

Лекарственное средство	Единица измерения	Количество
Астмопент 0,5%-й раствор 1 мл № 10	упаковка	25
Альбуцид 20%-й раствор 1,5 мл (тюбик-капельница) № 2	упаковка	5
Анальгин 0,5 таблетки № 10	упаковка	5
Аскорбиновая кислота 5%-й раствор 1 мл № 10	упаковка	3
Атропина сульфат 0,1%-й раствор 1 мл № 10	упаковка	3
Валидол 0,06 таблетки № 10	упаковка	3
Валокордин (корвалол) раствор 25 мл	флакон	4
Глюкоза 40%-й раствор 10 мл № 10	упаковка	6
Левосин мазь 50,0	упаковка	9
Кальция хлорид 10%-й раствор 10 мл № 10	упаковка	3
Кордиамин 2 мл № 10	упаковка	3
Коринфар ретард 0,02 таблетки № 30	упаковка	2
Кофеин бензоат натрия 20%-й раствор 1 мл № 10	упаковка	3
Натрия гидрокарбонат 10,0 порошок	штука	10
Натрия хлорид 0,9%-й раствор 10 мл № 10	упаковка	6
Нитросорбид 0,02 таблетки № 50	упаковка	2
Преднизолон 0,03 таблетки № 3	упаковка	15
Аммиака 10%-й раствор 10 мл	флакон	5
Сальбутамол	упаковка	2 (400 доз)
Йода 5%-й спиртовой раствор 10 мл	флакон	10
Строфантин К 0,05%-й раствор 1 мл № 10	упаковка	2
Супрастин 2,5%-й раствор 1 мл № 5	упаковка	12
Сульфокамфокаин 10%-й раствор 2 мл № 10	упаковка	3
Теофедрин или теофилин ретард 0,2 таблетки № 10	упаковка	5

Лекарственное средство	Единица измерения	Количество
Трентал 2%-й раствор 5 мл № 5	упаковка	1
Феназепам 0,001 таблетки № 50	упаковка	2
Эуфиллин 24%-й раствор 1 мл № 10	упаковка	30
Эфедрин 5%-й раствор 1 мл № 5	упаковка	30

**Таблица П.3.3. Дополнительный список к резерву (неснижаемому запасу) лекарственных средств для оказания медицинской помощи 50 пораженным при химических авариях**

Лекарственное средство	Единица измерения	Количество
При поражении тяжелыми металлами		
Натрия тиосульфат 30%-й раствор 10 мл № 10	упаковка	10
Унитиол 5%-й раствор 5 мл № 10	упаковка	7
При поражении метанолом		
АТФ 1%-й раствор 1 мл № 10	упаковка	18
Аскорбиновая кислота 5%-й раствор 1 мл № 10	упаковка	60
Магния сульфат 50,0 порошок	упаковка	40
Новокаин 2%-й раствор 5 мл №10	упаковка	12
Этиловый спирт 95%-й раствор 500 мл	флакон	15
При поражении фосгеном		
АТФ 1%-й раствор 1 мл № 10	упаковка	3
Пипольфен 2,5%-й раствор 2 мл № 10	упаковка	3
При поражений бензолом, толуолом		
Аминазин 2,5%-й раствор 2 мл № 10	упаковка	2
Вазелиновое масло 100,0	флакон	25
Магния сульфат 50,0 порошок	упаковка	40
Натрия тиосульфат 30%-й раствор 10 мл № 10	упаковка	10
При поражении дихлорэтаном		
Вазелиновое масло 100,0	флакон	25
Гептрал таблетки 400 мг № 20	упаковка	3
Прозерин 1 мл раствор № 10	упаковка	3
Унитиол 5%-й раствор 5 мл № 10	упаковка	30

**Таблица П.3.4. Ориентировочные нормы обеспечения субъектов РФ антидотами, необходимыми для оказания медицинской помощи при острых отравлениях высокотоксичными веществами в условиях формирования возможных очагов массового поражения в результате применения средств химического терроризма в населенном пункте численностью до 100 тыс. человек**

№ п/п	Вещества, применение которых вероятно при террористических актах	Лекарственные средства для оказания мед. помощи пораженным	Лекарственная форма, форма выпуска	Количество (из расчета на 10 тыс. чел.), ед.
1	Фосфорорганические отравляющие вещества	Атропин (атропина сульфат)	Амп. 1 мл 0,1%-й р-р	460 000
		Карбоксим	Амп. 1 мл 15%-й р-р	36 000
		Пеликсим	Шприц-тюбик, 1мл	11 000
		Диазепам	Амп. 2 мл	11 000
2	Синильная кислота и ее производные	Кобальт ЭДТА	Амп. 10 мл 15%-й р-р	20 000
		Тиосульфат натрия	Амп. 10–20 мл 30%-й р-р	150 000
3	Мышьяк и мышьяксодержащие вещества	Унитиол	Амп. 5 мл 5%-й р-р	140 000
4	Атропиноподобные вещества (BZ)	Аминостигмин	Амп. 1 мл 0,1%-й р-р	90 000
5	Фосгеноподобные вещества (фосген и др.)	Ацетилцистеин	Амп. 3 мл 10%-й р-р	33 000
6	Раздражающие вещества	Аптечка «Алмаз»	Спрей 15 мл, салфетки дегазирующие 2 шт.	10 000

Приложение 4

Таблица П.4. Рекомендации по применению антидотов, вошедших в перечень резерва медицинского имущества Министерства здравоохранения Российской Федерации для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций, в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от 09.2011 г. №1037

Наименование антидота	Фармакологическое действие	Показания к применению	Дозы и способ применения	Кол-во препарата на курс лечения 1 пораженного
Амилнитрит	Метгемоглобинообразователь. Образование метгемоглобина за счет окисления Fe <sup>2+</sup> гемоглобина в Fe <sup>3+</sup> , взаимодействующего с CN <sup>-</sup> -ионом с образованием нетоксичного цианметгемоглобина и активной цитохромоксидазы.	Острые отравления синильной кислотой и ее солями. Препарат первой медицинской помощи. (доопытальной) помощи.	Вдыхать содержимое 2–3 капсул.	Отравление легкой и средней степени – 1 ампл. Отравление тяжелой степени – до 2 ампл.
Атропина сульфат	M-холинолитик, преимущественно периферического действия. Блокирует M-холинореактивные системы организма, снижая их чувствительность к ацетилхолину.	Острые отравления ФОС, карбаматами, лекарственными препаратами, токсическое действие которых сопровождается брадикардией.	в/в (при интенсивной атропинизации); в/м (при поддерживающей) – от 5–10 мг до 100–500 мг/сут и более (до состояния легкой перeatропинизации).	Отравление легкой и средней степени тяжести – 25–50 мл (25–50 ампл.) в сутки. Отравление тяжелой степени тяжести – до 100–150 мл (100–150 ампл.) в сутки.
Ацетилцистеин	Связывает активные формы метаболитов, образующихся при биотрансформации ксенобиотиков, повышает синтез глутатиона (действует как его заместитель).	Острые отравления фосгеноподобными соединениями, нитрилами, паракавтом, галогенизированными углеводородами, солями тяжелых металлов и др.	в/в по 5–10 мл (возможно повторное введение в зависимости от тяжести отравления).	100–200 мл (50–100 ампл.).
Ацизол	Препятствует образованию карбоксигемоглобина, снижая сродство гемоглобина к оксиду углерода (угарному газу), улучшает газотранспортные свойства крови.	Острые отравления оксидом углерода и другими продуктами термоокислительной деструкции, смогом.	в/м по 1 мл 6%-го раствора с интервалом 1 час (суточная доза 240 мг. Внутрь по 120 мг 4 раза в день в первые сутки, затем 2–3 раза в день.	Отравление тяжелой степени – 8 мл (8 ампл.). Дальнейшая поддерживающая терапия – 1680 мг (14 капсул).
Галантамин (нивалин)	Антихолинэстеразное средство, обратимый ингибитор холинэстераз, действующий на центральные и периферические холинорецепторы	Купирование церебрального холинэргического синдрома при острых отравлениях атропиноподобными алкалоидами, нейротептиками, трициклическими антидепрессантами, антигистаминными препаратами.	Определяется генезом отравления и степенью тяжести.	5 мл (5 ампл.).
Димексид	Дитиоловый комплексобразователь – донатор сульфгидрильных групп, образующий прочные нетоксичные циклические комплексы с тяжелыми металлами, мышьяком и др. титоловыми ядами.	Отравления люизитом. Отравления соединениями мышьяка, ртути, хрома, висмута, меди и другими титоловыми ядами.	в/в или в/м по 5–10 мл 5%-го раствора. При отравлении соединениями мышьяка инъекции 4 раза в первые сутки, затем в течение 7 суток, уменьшая на 1 инъекцию в день.	Острые отравления тяжелыми металлами – 100–150 мл (20–30 ампл.). Острые отравления люизитом – 50 мл (10 ампл.).

Наименование антидота	Фармакологическое действие	Показания к применению	Дозы и способ применения	Кол-во препарата на курс лечения 1 пораженного
Карбоксим	Реактиватор холинэстераз в периферических тканях и ЦНС. Восстанавливает нарушенную нервно-мышечную проводимость. Потенцирует антидотный эффект холинэстераз в условиях гиперхолинэргического сдвига.	Острые отравления фосфорорганическими соединениями.	в/м (в/в) по 1–3 мл 15%-го раствора 2–4 раза в сутки в течение первых – вторых суток в суммарной дозе не более 2 г.	Отравление легкой степени тяжести – до 2 мл (2 ампл.) Отравление средней степени тяжести – 2 мл (2 ампл.) Отравление тяжелой степени тяжести – 4 мл (4 ампл.).
Комплект первой медицинской помощи при поражении средствами раздражающего действия «Алмаз»	Обезболивающее.	Острые поражения веществами раздражающего и прижигающего действия.	Средство первой медицинской помощи.	1–2 комплекта на пораженного.
Налоксон	Блокирует опиатные рецепторы (антагонист $\mu$ -опиатных рецепторов)	Острые отравления препаратами опия и другими наркотическими аналетиками.	0,4 мг (0,04%-й раствор) в/в при необходимости повторное введение.	3 ампл.
Натрия тиосульфат	Взаимодействует с цианидами в присутствии фермента роданезы, образуя нетоксичные роданисные соединения. При взаимодействии с соединениями мышьяка, ртути, свинца образуются неядовитые сульфиты.	Острые отравления цианидами, ипритами, соединениями тяжелых металлов, мышьяка и сурьмы.	в/в по 50–100 мл 30%-го подогретого р-ра. по 20–40 мл 30%-го р-ра или по схеме – 75 мл за 10 мин. (повторно по 25 мл через 1, 3, 5 ч.) в/в по 5–10 мл 30% р-ра	50 мл (5 ампл.) 10 мл (1 ампл.)
Пеликсим	Реактиватор холинэстеразы (см. карбоксим). Восстановление функции холинорецепторов.	Острые отравления фосфорорганическими соединениями.	Антидот ФОВ первой медицинской помощи, в/м по 1 мл (возможно повторное введение).	Отравление легкой и средней степени тяжести – 1 шприц-тюбик. Отравление тяжелой степени – 1–2 шприц-тюбика.
Пентации (кальция тринатрия пентетат)	Комплексообразователь. Образует комплексы с рядом тяжелых и редкоземельных металлов, в том числе радиоактивных.	Отравления плутонием, радиоактивным итрием, цезием, цинком, свинцом, смесью продуктов деления урана.	Разовая доза 5–30 мл 5%-го р-ра в/м (в течение 1–2 дней).	50–100 мл (10–20 ампл.).
Пиридоксина гидрохлорид (витагин В6)	Восстановление активности пиридоксальных ферментов.	Острые отравления гидразином и его производными.	в/м (в/в, капельно в 5–10%-м р-ре глюкозы) в дозе 25–50 мг/кг.	30 мл (30 ампл.).
Уголь активированный	Неспецифическая сорбция токсичных веществ.	Острые пероральные отравления токсичными веществами.	50–60 г в конце зондового промывания желудка.	50–60 г.
Ферроцин	Комплексообразующее соединение. Обладает способностью образовывать комплексы с рядом тяжелых и редкоземельных металлов, в том числе радиоактивных.	Острые отравления таллием, радионуклидами (цезий, рубидий).	рег ос в дозе 250 мг/кг в сутки (в 4 приема).	15–30 г (30-60 табл.).
Этиловый спирт (этанол)	Снижение токсификации путем конкуренции за алкогольметаболизирующие ферменты.	Острые отравления этиленгликолем, метанолом, хлорэтиловым, фурфуроловым и др. спиртами.	1–2 мл чистого алкоголя на 1 кг массы тела в/в капельно в виде 5%-го раствора (в глюкозе – 5%, 10%). рег ос в виде 30%-го раствора по 30–50 мл 3–6 раз в сутки.	100 мл.

Приложение 5

Таблица П5. Информационные данные о состоянии производства основных лекарственных средств, используемых в качестве антидотов в Российской Федерации\*

№ п/л	Торговое название, синоним	Фармакотерапевтическая группа, показания к применению	Форма выпуска	Регистрационный номер	Фирма-производитель
1	Активированный уголь	Энергосорбирующее средство	«Уголь активированный-УФФ» табл. 250 мг; 2 года «Уголь активированный» табл. 250 мг; 2 года Уголь активированный + Алюминия оксид «Энтерумин» пакеты по 5 г № 10 «Уголь активированный» табл. 250 мг № 10 (20) «Карбопект» (активир. уголь, яблочный пектин, целлюлоза)	Р N002523/01 Информация не представлена	ОАО «Уралбиофарм» ОАО «Ирбитский химико-фармацевтический завод» ЗАО «Обновление» ЗАО «Медисорб»
2	Амилнигрит	Цианиды	Пентилнигрит ампл. 5 мл (0,0044) кг для атлечек самопомощи; 6 мес.	Не зарегистрирован	ПАО «Шосткинский завод химических реактивов», Украина
3	Аминостигмин	Холиноблокаторы	—	Производитель не найден	—
	Атропин	ФОС, карбаматы	р-р для инъекций 0,1%-й; 5 лет р-р для инъекций 0,1%-й; 5 лет	Р N002652/01-2003 ЛСР-002829/08	ОАО «Дальхимфарм» ООО «Ольгынй 3-д «ГНЦЛС», Харьков
4	Ацетилцистеин		Порошок для раствора внутрь 100 мг и 200 мг; 2 года	Производится с 09. 2012	ОАО «Марбиофарм» (Йошкар-Ола)
5	Парацетамол		АЦЦ инъект 300 мг/3 мл ампл. №5, 50, 100; 3 года	Р N013394/01-2001	Гексал АГ, Германия (ЗАО Сандоз)
6	Ацизол Цинка бис (1-винилимидазол-N) дигидрат	Окись углерода, продукты горения	Р-р для в/м 60 мг/мл ампл. 1 мл; 3 года	ЛС-001060	ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» по заказу «ОАО Нижфарм»
7	Бензилпенициллин	Токсины бледной поганки	Капсулы 120 мг; 3 года Порошок для инъекций 500 000 Ед., 1 000 000 Ед.; 3 года Порошок для р-ра для в/в и в/м 1 000 000 Ед.; 3 года Порошок для инъекций и местного применения 500 000 Ед., 1 000 000 Ед.; 3 года	ЛС-001061 Информация не представлена Информация не представлена ЛС-000410 от 04.05.2012	ЗАО «Маклиз-фарма» в группе компаний «СТАДА» ОАО «Биохимик» ОАО «Биосинтез» (Пенза) ОАО «Синтез» (Урган)

№ п/л	Торговое название, синоним	Фармакотерапевтическая группа, показания к применению	Форма выпуска	Регистрационный номер	Фирма-производитель
8	Викасол	Антикоагулянты непрямого действия, суперварафарин	10 мг/мл, амп. 2 мл, №10; 3 года	Информация не представлена	ОАО «Бiosинтез» (Пенза)
9	Гидрокобаламин	Цианиды		Информация не представлена	В России не производится и не закупается
10	Глюкагон	β-адреноблокаторы		Информация не представлена	Информация не представлена
11	Десферал	Соединения железа		Регистрация аннулирована в 2011 г.	ООО «Новартис Фарма», в Россию не поставляется с 2010 г.
12	Димеркаптопропансульфонат натрия (Унитиол)	Соединения тяжелых металлов	р-р в/м и п/к 50 мг/мл в амп. 5 мл №10	ЛП-001672 от 24.04.2012 (производство со второй половины 2013 г.)	ЗАО «Бинергия»
13	Калия йодид	Отравления радиоактивными металлами, соединениями таллия	Табл. 40 мг №1, 2, 4, 10, 50, 100, 1000, 5000, 10000; 4 года; Табл. 125 мг № 50, 100, 1000, 10000; 4 года	Р N002953/01	ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко»
14	Кальция глюконат	Фтористые соединения, оксалаты, антагонисты кальция	р-р 100 мг/мл для в/м; 2 года р-р 100 мг/мл для в/м в амп. 5 и 10 мл	Информация не представлена	ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России
15	Карбоксим	ФОС	р-р 15% в амп. по 1 мл.	Информация не представлена	ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России
16	Метиленовый синий	Метгемоглобинообразователи	—	—	Производитель в России не выявлен
17	Налоксон	Опиаты, опиоиды	р-р в амп. 400 мкг/мл, 1 мл № 10 р-р для инъекций 0,4 мг/мл, 1 мл №10	РУ П N011962/01 от 10.08.2011	АО Варшавский фармацевтический завод, Польша
18	Натрия кальция ЭДТА	Соединения тяжелых металлов	—	—	Не производится
19	Натрия нитрит	Цианиды	—	—	Нет данных
20	Натрия тиосульфат	Соединения тяжелых металлов, цианиды, иприт	Субст.; 5 лет	Р N002645/01	ОАО «Химический завод им. Л.Я.Карлова»
21	Пентацин	Отравление таллием, кобальтом, полонием, плутонием и трансурановыми элементами	р-р для в/в 300 мг/мл в амп. 10 мл №10 р-р для инъекций в/в введения и ингаляций 50 мг/мл по 5 мл №10; 5 лет	ЛС-002498	ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко»
				Информация не представлена	ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России

№ п/п	Торговое название, синоним	Фармакотерапевтическая группа, показания к применению	Форма выпуска	Регистрационный номер	Фирма-производитель	
22	Нивалин	Антихолинэргический синдром	Нивалин р-р для инъекций 1 мг/мл, 2,5 мг/мл, 5 мг/мл, 10 мг/мл; 5 лет	Информация не представлена	АО «Софарма», Болгария	
23	Пеликсим	ФОВ (зарин, зоман)	Шприц-тюбик 1 мл	Информация не представлена	ФГУП «Московский эндокринный завод»; ФГУП НПЦ «Фармащита»; ФМБА России	
24	Пенициллин	Соединения тяжелых металлов	Таблетки по 0,1 г	Информация не представлена	Тева Фармацевтические Предприятия Лтд, Израиль	
25	Пиридоксин (В6)	Гидразины, изониазид, этиленгликоль	р-р для инъекций 50 мг/мл, 1 мл №10;	Информация не представлена	ОАО «Биосинтез»	
			3 года	Информация не представлена		
			р-р для инъекций 50 мг/мл, 1 мл №10	Р N003185/01		ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко»
			Табл. 10 мг №50; 3 года	ЛСР-008200/09-161009		ООО «Озон» (Жигулевск)
26	Протамина сульфат	Гепарин	р-р для инъекций 10 мг/мл, 50 мг/мл; 3 года	ЛС-001295	ОАО «Дальхимфарм»	
			Информация не представлена	Информация не представлена	АО «Галенка», ФГУП НПО «Микроген», ООО МЦ «Элара», ЗАО «Брынцалов-А»	
27	Флумеазил (Анексат)	Бензодиазепины	р-р в амп. 0,5; 1,0 г.	Информация не представлена	Хоффман-Лярош (Швейцария)	
Другие препараты, используемые в качестве специфических средств при отравлениях						
28	Аскорбиновая кислота	Отравления меттемоглобинообразователями и окисью углерода	Амп. 2 мл 50 мг/мл; 1 год	Информация не представлена	«Армавирская биологическая фабрика»	
			Амп. 2 мл 100 мг/мл; 1,5 год	Информация не представлена		
			Амп. 1 мл и 2 мл 50 мг/мл, №10	Р N003312/01		ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко»
			р-р 50 мг/мл; 1 год,	Информация не представлена		ОАО «Биосинтез»
			100 мг/мл, 2 мл; 1 год 6 мес.	Информация не представлена		
			Амп. 2 мл, 5 мл 50 мг/мл; 1 год,	Информация не представлена		
100 мг/мл; 1 год 6 мес.	Информация не представлена					
29	Глюкоза 40%	Отравления цианидами, окисью углерода, сероводородом, меттемоглобинообразователями	Амп. 50 мг/мл; 1, 5 года	ЛС-000511	ОАО «Дальхимфарм»	
			р-р 400 мг/мл в ампл; 5 лет	Р N001862/02	ОАО «Дальхимфарм»	
			р-р 400 мг/мл, 10 мл №10; 5 мл	Информация не представлена	ЗАО «Обновление»	
			р-р для в/в 400 мг/мл, 10 мл	Р N001186/01	ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко»	
			р-р для в/в 400 мг/мл, 10 мл №10; 5 лет	Информация не представлена	ОАО «Биосинтез»	

№ п/п	Торговое название, синоним	Фармакотерапевтическая группа, показания к применению	Форма выпуска	Регистрационный номер	Фирма-производитель
30	Комплект первой помощи при поражении средствами раздражающего действия для наружного применения «Алмаз»	Отравления веществами раздражающего действия	Комплектность: 4%-й р-р лидокаина – спрей, дезинфицирующие салфетки	Информация не представлена (регистрация приостановлена)	ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России. В настоящее время не производится.
31	Магния сульфат	Водорастворимые соединения бария	Амп. 5 мл №10 250 мг/мл, в/в; 3 года Амп. 10 мл 250 мг/мл, в/в; 3 года р-р для в/в 250 мг/мл, 5 мл, 10 мл №10; 3 года	Информация не представлена Информация не представлена	«Армавирская биологическая фабрика» ОАО «Биосинтез»
32	Кальция хлорид	Соединения фтора, щавелевой кислоты	р-р Амп. 10 мл 250 мг/мл, в/в; 3 года Амп. 5 мл №10 250 мг/мл, в/в; 3 года Амп. 5 мл №10 100 мг/мл, в/в; 5 лет Амп. 10 мл р-р 100 мг/мл, 10 мл №10 в/в	Информация не представлена Информация не представлена ЛС-000366	ФГУП «НПО «Микроген» ФГУП «Армавирская биологическая фабрика» ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко»
33	Тимоктовая (липовая) кислота	Яд бледной поганки, другие гепатотоксичные вещества	Зарегистрирован, но не выпускается р-р 100 мг/мл; 5 лет р-р 100 мг/мл; 5 лет	Информация не представлена Информация не представлена ЛС-000510	ОАО «Синтез» ФГУП «НПО «Микроген» ОАО «Дальхимфарм»
34	Тиамин	Отравление оксидом углерода	Табл. 12 мг и 25 мг; 3 года, субстанция Табл. 12 мг и 25 мг; 3 года, субстанция р-р в/в и в/м 50 мг/мл; 3 года р-р 50 мг/мл амп. 1 мл №10	Информация не представлена Информация не представлена Р N003440/01 Р N001066/01	ОАО «Марбиофарм» ОАО «Марбиофарм» ОАО «Дальхимфарм» ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко»

Примечание: \* Информационные данные о состоянии производства (закупок) основных средств антидотной терапии, рекомендованных к применению на территории Российской Федерации, составлены на основании анализа Государственного реестра лекарственных средств (по состоянию на 17.08.2012), при подтверждении возможности их поставок организациями-производителями.

*Перечень нормативно-правовых и инструктивно-методических документов по вопросам разработки, производства, оборота средств антидотной терапии и организации оказания медицинской помощи при острых отравлениях*

**Законодательные акты Российской Федерации**

1. Конституция Российской Федерации от 12 декабря 1993 г. (с учетом поправок, внесенных законами РФ о поправках к Конституции РФ от 30 декабря 2008 г. № 6-ФКЗ, от 30 декабря 2008 г. № 7-ФКЗ).
2. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан (утв. ВС РФ 22 июля 1993 г. № 5487-1) (ред. от 28 сентября 2010 г.).
3. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
4. Федеральный закон от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ (ред. от 28.09.2010) «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (принят ГД ФС РФ 12 марта 1999 г.).
5. Федеральный закон от 10 января 2002 г. № 7-ФЗ (ред. от 27 декабря 2009 г.) «Об охране окружающей среды» (принят ГД ФС РФ 20 декабря 2001 г.).
6. Федеральный закон от 21 декабря 1994 г. № 68-ФЗ (ред. от 19 мая 2010 г.) «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера» (принят ГД ФС РФ 11 ноября 1994 г.).

7. Федеральный закон от 8 августа 2001 г. № 128-ФЗ (ред. от 4 октября 2010 г.) «О лицензировании отдельных видов деятельности» (принят ГД ФС РФ 13 июля 2001 г.).
8. Федеральный закон от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ (ред. от 28 сентября 2010 г.) «О техническом регулировании» (принят ГД ФС РФ 15 декабря 2002 г.).
9. Федеральный закон Российской Федерации от 18 июля 2009 г. № 189-ФЗ «О внесении изменений в федеральный закон «О техническом регулировании» (принят ГД ФС РФ 03 июля 2009 г.).
10. Федеральный закон Российской Федерации от 8 января 1998 г. № 3 «О наркотических средствах и психотропных веществах».
11. Федеральный закон Российской Федерации от 6 марта 2006 г. № 35-ФЗ «О противодействии терроризму».
12. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
13. Федеральный закон от 2 мая 1997 г. № 76-ФЗ (ред. от 18 декабря 2006 г.) «Об уничтожении химического оружия» (принят ГД ФС РФ 25 апреля 1997 г.).

### **Постановления и распоряжения Правительства России**

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 11 апреля 2005 г. № 206 (ред. от 15 июня 2010 г.) «О Федеральном медико-биологическом агентстве».
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 28 ноября 2006 г. № 722 (ред. от 19 января 2010 г.) «О внесении изменений в Постановление Правительства Российской Федерации от 16 декабря 2004 г. № 805 и в Положение

- о Федеральном медико-биологическом агентстве, утвержденное Постановлением Правительства Российской Федерации от 11 апреля 2005 г. № 206).
3. Постановление Правительства Российской Федерации от 2 июня 2008 г. № 423 (ред. от 20 августа 2010 г.) «О некоторых вопросах деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и Федерального медико-биологического агентства».
  4. Постановление Правительства Российской Федерации от 16 мая 2005 г. № 303 (ред. от 13 сентября 2010 г.) «О разграничении полномочий федеральных органов исполнительной власти в области обеспечения биологической и химической безопасности Российской Федерации».
  5. Постановление Правительства Российской Федерации от 28 февраля 1996 г. № 195 (ред. от 26 июля 2004 г.) «Вопросы Всероссийской службы медицины катастроф» (вместе с «Положением о Всероссийской службе медицины катастроф», «Положением о межведомственных координационных комиссиях Всероссийской службы медицины катастроф»).
  6. Постановление Правительства Российской Федерации от 3 августа 1996 г. № 924 (ред. от 23 декабря 2004 г.) «О силах и средствах единой государственной системы предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций» (вместе с «Перечнем сил постоянной готовности федерального уровня единой государственной системы предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций»).
  7. Постановление Правительства Российской Федерации от 13 октября 2008 г. № 750 (ред. от 17 августа 2010 г.) «О порядке выделения бюджетных ассигнований из резервного фонда Правительства Российской Федерации по предупреждению и ликвидации чрезвычайных ситуаций и последствий стихийных бедствий» (вместе с «Правилами выделения бюджетных ассигнований из резервного фонда Правительства Российской Федерации по предупреждению и ликвидации чрезвычайных ситуаций и последствий стихийных бедствий»).

8. Постановление Правительства Российской Федерации от 26 января 2006 г. № 45 (ред. от 30 октября 2010 г.) «Об организации лицензирования отдельных видов деятельности».
9. Постановление Правительства Российской Федерации от 13 марта 2006 г. № 128 (ред. от 8 декабря 2008 г.) «О реализации федеральными органами исполнительной власти мероприятий по обеспечению безопасности граждан, постоянно или преимущественно проживающих и работающих в зонах защитных мероприятий объектов по хранению химического оружия и объектов по уничтожению химического оружия».
10. Постановление Правительства Российской Федерации от 21 мая 2007 г. № 304 «О классификации чрезвычайных ситуаций».
11. Постановление Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2009 г. № 1148 «О порядке хранения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров».
12. Постановление Правительства Российской Федерации от 10 ноября 1996 г. № 1340 «О порядке создания и использования резервов материальных ресурсов для ликвидации чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера».
13. Постановление Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2003 г. № 794 «О единой государственной системе предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций».
14. Постановление Правительства Российской Федерации от 13 сентября 2010 г. № 714 «Об утверждении Типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата».

15. Постановление Правительства Российской Федерации от 3 сентября 2010 г. № 683 «Об утверждении Правил аккредитации медицинских организаций на право проведения клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения».
16. Постановление Правительства Российской Федерации от 3 сентября 2010 г. № 674 «Об утверждении Правил уничтожения недоброкачественных лекарственных средств, фальсифицированных лекарственных средств и контрафактных лекарственных средств».
17. Постановление Правительства Российской Федерации от 2 июля 2007 г. № 421 (ред. от 10 марта 2009 г.) «О разграничении полномочий федеральных органов исполнительной власти, участвующих в выполнении международных обязательств Российской Федерации в области химической безопасности».
18. Постановление Правительства Российской Федерации от 21 марта 1996 г. № 305 (ред. от 12 сентября 2008 г.) «Об утверждении Федеральной целевой программы «Уничтожение запасов химического оружия в Российской Федерации».

### **Постановления, директивы, приказы министерств и других федеральных органов исполнительной власти**

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 февраля 2013 г. № 70н «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями комплекта индивидуального медицинского гражданского гражданской защиты для оказания первичной медико-санитарной помощи и первой помощи».
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 июля 2012 г. № 499н «Об утверждении порядка установления состава аптечки для оснащения судов, судов внутреннего плавания и судов

смешанного (река–море) плавания, не имеющих в штатном расписании должностных медицинских работников».

3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 21 февраля 2005 г. № 152 «О дальнейшем развитии информационно-консультативной токсикологической помощи населению Российской Федерации».
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 8 января 2002 г. № 9 «О мерах по совершенствованию организации токсикологической помощи населению РФ».
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 марта 2003 г. № 127 «Об утверждении Инструкции по уничтожению наркотических средств и психотропных веществ, входящих в списки II и III Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, дальнейшее использование которых в медицинской практике признано нецелесообразным».
6. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 9 сентября 2011 г. № 1037 «О внесении изменений в приложение № 2 к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 4 апреля 2006 г. № 253 «Об утверждении положения о резерве медицинского имущества Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций».
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 декабря 1997 г. № 330 «О мерах по улучшению учета, хранения, выписывания и использования наркотических средств и психотропных веществ».

8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 ноября 1996 г. № 377 «Об утверждении инструкции по организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения».
9. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28 ноября 2006 г. № 803 «Об утверждении положений о функциональных подсистемах Всероссийской службы медицины катастроф и резервов медицинских ресурсов единой государственной системы предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций».
10. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 11 августа 2008 г. № 410н «Об организации в Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации работы по разработке порядков оказания отдельных видов (по профилям) медицинской помощи и стандартов медицинской помощи» (вместе с «Положением об организации работы по разработке порядков оказания отдельных видов (по профилям) медицинской помощи и стандартов медицинской помощи»).
11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 июня 2003 г. № 266 «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 20 июня 2003 г. № 4808).
12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации, Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий от 3 ноября 1999 г. № 394/589 «О совершенствовании системы оказания экстренной медицинской помощи лицам, пострадавшим от террористических актов».
13. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 706н «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств».

14. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 4 апреля 2006 г. № 253 «Об утверждении положения о резерве медицинского имущества Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций, номенклатуры и объемов резерва медицинского имущества Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций».
15. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 августа 2010 г. № 748 «Об утверждении порядка выдачи разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения».
16. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 августа 2010 г. № 750н «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и формы заключения комиссии экспертов» в редакции Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 декабря 2012 г. № 1041н.
17. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 августа 2010 г. № 753н «Об утверждении порядка организации и проведения этической экспертизы возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения и формы заключения совета по этике».
18. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 декабря 2002 г. № 382 «Об утверждении инструкции о порядке уничтожения лекарственных средств, пришедших в негодность, лекарственных средств с истекшим сроком годности и лекарственных средств, являющихся подделками или незаконными копиями зарегистрированных в РФ лекарственных средств» (в ред. Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 февраля 2010 г. № 62н).

19. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 16 апреля 2010 г. № 243н «Об организации оказания специализированной медицинской помощи» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 12 мая 2010 г. № 17175).
20. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 24 февраля 2009 г. № 11 «О представлении внеочередных донесений о чрезвычайных ситуациях в области общественного здравоохранения санитарно-эпидемиологического характера» (вместе с «Порядком представления внеочередных донесений о возникновении чрезвычайных ситуаций в области общественного здравоохранения санитарно-эпидемиологического характера») (Зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 10 апреля 2009 № 13745).
21. Приказ Министра обороны Российской Федерации от 21 мая 2011 г. № 744 «О принятии на снабжение Вооруженных Сил Российской Федерации изделий комплектно-табельного оснащения войскового звена медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации».
22. Директива Министра обороны Российской Федерации от 3 октября 2010 г. № Д-29 «Об утверждении расчетных норм медицинского имущества для оказания медицинской помощи и лечения раненых и больных в военное время».
23. Приказ начальника Главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации от 12 июля 2011 г. № 77 «Об утверждении Сборника описей комплектов медицинского имущества для войскового звена медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации на военное время».
24. Приказ Министерства природных ресурсов Российской Федерации от 15 июня 2001 г. № 511 «Об утверждении Критериев отнесения опасных отходов к классу опасности для окружающей природной среды».

25. Приказ Министерства финансов Российской Федерации от 30 декабря 2008 г. № 148 (в ред. приказов Минфина Российской Федерации от 03 июля 2009 г. № 69 и от 30 декабря 2009 г. № 152) «Об утверждении Инструкции по бюджетному учету».
26. Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 23 октября 2009 г. № 965 «Об утверждении стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года».
27. Приказ Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий и Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 апреля 1997 г. «Положение о взаимодействии МЧС России и Минздрава России по предупреждению и ликвидации чрезвычайных ситуаций».

**Конвенции. Межгосударственные, государственные стандарты. Методические указания, рекомендации и другие руководящие документы.**

1. Конвенция о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении. Заключена в г. Париже 13 января 1993 г.
2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Всемирная Организация Здравоохранения.
3. Руководство по контролю за ядами. ВОЗ (в сотрудничестве ЮНЕП и МОТ), 1998 г.
4. Рекомендации по формированию и поддержанию запасов средств специфической фармакотерапии в составе резерва материальных ресурсов для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций радиационного

- и химического характера с учетом особенностей территорий субъектов Российской Федерации (Утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации 29 марта 2013 г.).
5. Методические рекомендации № 2510/13132–01–34 «Организация медико-санитарного обеспечения при террористических актах с использованием опасных химических и отравляющих веществ» (Утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации 28 декабря 2001 г.).
  6. Методические указания «Профилактика, клиника, диагностика и лечение острых отравлений в войсках» (Утв. ГВМУ МО РФ. 2010 г.).
  7. Методические рекомендации «Профилактика и ликвидация медико-санитарных и экологических последствий при аварийных ситуациях с химическими грузами повышенной опасности на железнодорожном транспорте». (Утв. Министерством путей сообщения Российской Федерации 1997 г.).
  8. Методические указания по порядку применения медицинских средств противохимической защиты. (Утв. ГВМУ МО РФ 2011 г.).
  9. Указания по военной токсикологии. (Утв. ГВМУ МО РФ. 2000 г.).
  10. Письмо МЧС России от 21 ноября 2012 г. № 14–8–5055 региональным центрам по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации стихийных бедствий о содействии в организации формирования в субъектах Российской Федерации запасов антидотов.
  11. Письмо МЧС России от 17 апреля 2012 г. № 43–2346–22 органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации с рекомендацией о внесении изменений в номенклатуру резервов субъектов Российской Федерации.

12. ГОСТ Р 22.0.05–94 Безопасность в чрезвычайных ситуациях. Техногенные чрезвычайные ситуации. Термины и определения. 1994.
13. ГОСТ Р 52379–2005 Надлежащая клиническая практика.
14. ГОСТ Р 22.0.01–94 Безопасность в чрезвычайных ситуациях. Основные положения.
15. ГОСТ Р 22.3.02–94 Безопасность в чрезвычайных ситуациях. Лечебно-эвакуационное обеспечение населения.
16. ГОСТ Р 22.8.01–96 Безопасность в чрезвычайных ситуациях. Аварийно-спасательные работы при ликвидации последствий аварий на химически опасных объектах. Общие требования.
17. СанПиН 2.1.7. 2790–10 Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами.
18. СанПиН 2.1.3. 2630–10 Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность.
19. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (хлор, аммиак, неорганические кислоты). ВЦМК «Защита», 1998 г.
20. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (цианистый водород, сернистый ангидрид, хлористый метил, формальдегид). ВЦМК «Защита», 1998 г.
21. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (четырёххлористый углерод, дихлорэтан, фосфорорганические соединения, фосген). ВЦМК «Защита» 1998 г.

22. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (оксид углерода, сероводород, сероуглерод). ВЦМК «Защита», 1998 г.
23. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (этиленоксид, хлорпикрин, триметиламин). ВЦМК «Защита», 1998 г.
24. Стандарты по медико-санитарному обеспечению при химических авариях (ацетонитрил, диметиламин, метилбромид, хлорциан). ВЦМК «Защита», 1998 г.

**Приказы, методические указания и другие инструктивно-методические документы Федерального медико-биологического агентства**

1. Приказ Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при Министерстве здравоохранения Российской Федерации от 23 апреля 2001 г. № 32з «Об исполнении решения Коллегии Минздрава России от 6 марта 2001 г. «О медико-санитарном обеспечении работ, связанных с реализацией федерального закона «Об уничтожении химического оружия»».
2. Приказ Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при Министерстве здравоохранения Российской Федерации от 28 июня 1999 г. № 33з «Об организации медицинской помощи работникам объектов по уничтожению фосфорорганических отравляющих веществ».
3. Инструкция для врачей «Клиника, диагностика, лечение, экспертиза трудоспособности при острых профессиональных отравлениях ФОВ» от 13 июля 2000 г. Федеральное управление медико-биологических и экстремальных проблем при Министерстве здравоохранения Российской Федерации.
4. Инструкция по клинике, диагностике и лечению поражений отравляющими веществами на объектах по уничтожению химического оружия № 19-10.

5. Методические рекомендации «Медицинское обеспечение работ по уничтожению химического оружия». (Утв. ФМБА России 15 мая 2006 г.).
6. Методические рекомендации по применению антидотов фосфорорганических отравляющих веществ для оказания медицинской помощи персоналу объектов по уничтожению химического оружия. (Утв. ФУ «Медбиоэкстрем» 28 декабря 2000 г.).







---

**КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ  
К РАЗВИТИЮ СИСТЕМЫ АНТИДОТНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Формат 60×90 1/8, тираж 380 экз.

Предпечатная подготовка

ООО «Комментарий»

123557, Москва, Электрический пер., 3/10 стр. 1

*Ответственный редактор И. А. Жеребкина*

*Корректор Т. Н. Бергер*

*Верстка и макетирование А. Е. Простов*

---