

Министерство здравоохранения Российской Федерации
(Минздрав России)

**Федеральное медико-биологическое агентство
(ФМБА России)**

Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации
Группа 12. Требования к профилактике заболеваний, защите здоровья населения
от повреждающих факторов, охране репродуктивного здоровья и оказанию
медико-социальной помощи

**Медикаментозная профилактика ранних проявлений
острого резорбтивного действия алкилирующих веществ**

Методические рекомендации

МР ФМБА России 12.52.12 – 2012

Москва 2012

Предисловие

1. Разработаны федеральным государственным бюджетным учреждением науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН ИТ ФМБА России).

Директор — доктор медицинских наук профессор С. П. Нечипоренко,
заместитель директора — доктор медицинских наук Е. Ю. Бонитенко.

2. Исполнители:

доктор медицинских наук профессор Ю. Ю. Ивницкий,
доктор медицинских наук профессор В. И. Легеза,
доктор медицинских наук Е. Ю. Бонитенко,
доктор медицинских наук В. Л. Рейнюк,
кандидат медицинских наук Т. В. Шефер,
кандидат химических наук К. А. Краснов.

3. В настоящем руководстве реализованы требования Законов Российской Федерации:

- от 2 мая 1997 г. № 76-ФЗ «Об уничтожении химического оружия»;

- от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (в редакции федеральных законов от 30 декабря 2001 г. № 196-ФЗ, от 10 января 2003 г. № 15-ФЗ, от 30 июня 2003 г. № 86-ФЗ, от 22 августа 2004 г. № 122-ФЗ, от 09 мая 2005 г. № 45-ФЗ, от 31 декабря 2005 г. № 199-ФЗ, от 18 декабря 2006 г. № 232-ФЗ, от 29 декабря 2006 г. № 258-ФЗ, от 30 декабря 2006 г. № 266-ФЗ, от 26 июня 2007 г. № 118-ФЗ, от 08 ноября 2007 г. № 258-ФЗ, от 01 декабря 2007 г. № 309-ФЗ, от 14 июля 2008 г. № 118-ФЗ, от 23 июля 2008 г. № 160-ФЗ, от 30 декабря 2008 г. № 309-ФЗ; с изменениями, внесенными федеральными законами от 12 июня 2008 г. № 88-ФЗ, от 27 октября 2008 г. № 178-ФЗ, от 22 декабря 2008 г. № 268-ФЗ);

- от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

4. Утверждены и введены в действие Федеральным медико-биологическим агентством 16 ноября 2012 г.

5. Введены впервые.

Содержание

Предисловие.....	2
Введение.....	4
1. Область применения.....	6
2. Нормативные ссылки.....	7
3. Термины и определения.....	8
4. Обозначения и сокращения.....	9
5. Основные нормативные положения.....	10
5.1. Общие положения.....	10
5.2. Краткая характеристика алкилирующих веществ, актуальных в качестве этиологического фактора острых отравлений.....	11
5.3. Патогенез ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ.....	17
5.4. Клиническая характеристика ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ.....	19
5.5. Характеристика медикаментозных средств профилактики ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ.....	24
5.6. Порядок применения медикаментозных средств профилактики ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ.....	39
Библиография.....	41
Список исполнителей.....	44

Введение

Вещества, биологическая активность которых в существенной мере определяется их алкилирующими свойствами, широко применяются в медицине, научных исследованиях и хозяйственной сфере. Сохраняется их роль и в качестве отравляющих веществ: в этой группе практическое значение имеют бис- ω -галогенированные тиоэфир и третичные алифатические амины (иприты). Способность формировать стойкие очаги заражения, впитываться в защитное обмундирование, проникать в организм различными путями, «немой» контакт с ипритами превращают защиту от них в сложную техническую проблему. Далеко не все механизмы токсического действия ипритов ясны, антидотная профилактика поражений не разработана, а лечение поражений требует значительного ресурса сил и средств медицинских учреждений. Несмотря на ограничения, налагаемые на оборот ипритов Конвенцией о запрещении химического оружия (1993), возможность поражения ими людей при работах по уничтожению химического оружия или при случайном контакте с химическими боеприпасами сохраняется. Технологическая доступность и низкая себестоимость производства делают иприты потенциальным средством совершения террористических и диверсионных актов. Актуальность проблемы характеризуется и тем фактом, что запрет отравляющих веществ гаагской декларацией 1899 г. не предотвратил их применения подписавшими её странами во время Первой мировой войны.

В программах подготовки врачей достаточно полно представлены вопросы патогенеза, диагностики и лечения местных ипритных поражений. Меньше внимания уделено резорбтивному действию ипритов. При этом инкапситурующий компонент острого резорбтивного действия ипритов и алкилирующих веществ, применяемых с медицинскими целями, освещен недостаточно.

Бис- ω -галогенированные третичные алифатические амины и другие алкилирующие вещества представлены среди важнейших средств химиотерапии онкологических заболеваний. Токсические эффекты этих лекарственных средств проявляются даже при консервативных терапевтических режимах. Появление радикальных миелоабляционных режимов химиотерапии, предусматривающих применение цитостатических лекарственных средств в потенциально летальных дозах (в частности, при подготовке к трансплантации стволовых кроветворных клеток) сделало ещё более актуальной проблему преодоления их острой токсичности. С этим связана возможность повышения порога непереносимости цитостатиков, а, следовательно, исключения рецидивов основного заболевания.

Некоторые алкилирующие соединения, входящие в состав лекарственных средств, являются высокотоксичными соединениями. Не исключена возможность отравлений ими в результате передозировок, несчастных случаев, производственных аварий либо криминальных действий.

Перечисленные обстоятельства требуют всесторонней осведомлённости о ранних проявлениях поражений алкилирующими веществами не только токсикологов, но и иных специалистов, участвующих в медицинском обеспечении работ, сопряжённых с повышенным риском острого воздействия этих соединений.

Исход острой интоксикации критически зависит от своевременности мер само- и взаимопомощи, оказание которой предполагает сохранение дееспособности пострадавшими. В свою очередь, сроки сохранения дееспособности лимитируются ранними проявлениями поражения, в качестве которых, при известных условиях, выступают ранние резорбтивные эффекты токсиканта. Это диктует необходимость использования имеющихся в аптечной сети лекарственных средств для профилактики ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ. Настоящие методические рекомендации содержат алгоритм таких мер.

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель руководителя
Федерального медико-
биологического агентства

_____ Е.Ю. Хавкина

« _____ » _____ 2012 г.

Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации
Группа 12. Требования к профилактике заболеваний, защите здоровья населения от
повреждающих факторов, охране репродуктивного здоровья и оказанию
медико-социальной помощи

**Медикаментозная профилактика ранних проявлений
острого резорбтивного действия алкилирующих веществ**

Методические рекомендации

МР ФМБА России 12.52.12 – 2012

1. Область применения

Настоящие методические рекомендации распространяются на порядок применения лекарственных средств, имеющих в аптечной сети, для проведения плановой и экстренной профилактики ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ.

Документ устанавливает алгоритм медикаментозной профилактики ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ с выделением мер, рекомендуемых до и после контакта с токсикантом.

Настоящий документ предназначен для специалистов с высшим медицинским образованием, осуществляющих планирование, организацию и оказание медицинской помощи пострадавшим от острого воздействия отравляющих веществ из группы ипритов либо алкилирующих веществ, входящих в состав лекарственных средств.

2. Нормативные ссылки

В настоящем документе использованы ссылки на следующие нормативные документы.

Постановление Правительства Российской Федерации от 05 ноября 1997 г. № 1387 «О мерах по стабилизации и развитию здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации».

Постановление Правительства Российской Федерации от 15 июня 2009 г. № 477 «Об утверждении Правил делопроизводства в федеральных органах исполнительной власти».

ГОСТ 1.1–2002 Межгосударственная система стандартизации. Термины и определения.

ОСТ 91500.01.0007-2001 Система стандартизации в здравоохранении. Основные положения.

Р 1.1.001-96 Государственная система санитарно-эпидемиологического нормирования Российской Федерации. Общие требования к организации разработки нормативных и методических документов системы государственного санитарно-эпидемиологического нормирования.

Р 1.1.002-96 Государственная система санитарно-эпидемиологического нормирования Российской Федерации. Классификация нормативных и методических документов системы государственного санитарно-эпидемиологического нормирования.

Р 1.1.003-96 Государственная система санитарно-эпидемиологического нормирования Российской Федерации. Общие требования к построению, изложению и оформлению нормативных и методических документов системы государственного санитарно-эпидемиологического нормирования.

Государственная фармакопея Российской Федерации, 12-е издание. Части 1 и 2.

3. Термины и определения

Адинамия — отсутствие произвольной двигательной активности индивидуума.

Алкилирование — введение алкильной группы в молекулу органического соединения.

Алкилирующее вещество — вещество, способное непосредственно либо после метаболических превращений в организме участвовать в реакциях *алкилирования*.

Антидот — лекарственное средство, способствующее обезвреживанию токсиканта или устранению токсического эффекта, применяемое для профилактики или лечения интоксикации.

Арефлексия — отсутствие всех соматических рефлексов, за исключением роговичного.

Астенический синдром — болезненное состояние, проявляющееся повышенной утомляемостью, неустойчивостью настроения, ослаблением самоконтроля, повышенной возбудимостью и истощаемостью.

Дееспособность — способность человека к выполнению своих функциональных обязанностей (в том числе, к оказанию само- и взаимопомощи при острой интоксикации).

Иприт — сернистый иприт, β , β' -дихлордиэтилсульфид.

Иприты — бис- ω -галогенированные тиоэфиры, N-алкил-N, N-бис-(2-хлорэтил)-амины, в том числе предназначенные для применения в качестве *отравляющих веществ* или в качестве *лекарственных веществ*.

Кома — патологическое состояние, характеризующееся прогрессирующим угнетением функций ЦНС, *арефлексией*, нарастающими расстройствами дыхания, кровообращения и других функций жизнеобеспечения организма.

Лекарственное вещество — химическое соединение, являющееся действующим компонентом *лекарственного средства*.

Лекарственное средство — комбинация химических соединений, предназначенная для профилактики или терапии патологических состояний. Содержит, помимо *лекарственных веществ*, также вспомогательные вещества (растворители, наполнители, стабилизаторы, регуляторы pH и т.п.).

Лекарственная форма — состояние, придаваемое *лекарственному средству* с целью обеспечить желаемый лечебный эффект.

Местное действие токсиканта — изменения, вызываемые токсикантом в месте его аппликации.

Оглушение (сомноленция) — патологическое состояние, характеризующееся угнетением функций ЦНС и проявляющееся повышением порога восприятия всех внешних раздражителей.

Отравляющее вещество — токсикант, являющийся компонентом химического оружия.

Потенциально летальное воздействие — воздействие, приводящее, в отсутствие медицинской помощи, к гибели пострадавшего.

Ранние проявления острого резорбтивного действия алкилирующего вещества — симптомы неврологических и гемодинамических расстройств, обусловленных резорбтивным действием алкилирующего вещества, возникающие раньше других клинических проявлений его токсического действия.

Резорбтивное действие токсиканта — совокупность изменений, вызываемых токсикантом в органах и тканях организма, удалённых от места аппликации.

Сопор — патологическое состояние, характеризующееся угнетением функций ЦНС с полной утратой произвольной и частичной утратой рефлекторной деятельности. В англоязычной медицинской литературе в этом значении используется термин «ступор».

Токсемия — накопление в крови биологически активных веществ в токсических концентрациях.

Токсикант — вещество, которое, действуя на биологические системы немеханическим путём, вызывает их повреждение или гибель.

Токсикоз — совокупность клинических проявлений *токсемии*.

Эндотоксикоз — *токсикоз*, обусловленный биологически активными веществами эндогенного происхождения (в том числе продуктами жизнедеятельности симбионтной микрофлоры).

Химическое оружие — оружие массового поражения, действие которого основано на токсических свойствах химических веществ.

4. Обозначения и сокращения

АД	— артериальное давление;
в/в	— внутривенное введение;
в/м	— внутримышечное введение;
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт;
НАД ⁺	— никотинамидадениндинуклеотид, окисленная форма;
D ₂ -рецепторы	— дофаминовые рецепторы 2-го типа;
NK ₁ -рецепторы	— нейрокининовые рецепторы 1-го типа;
НПВС	— нестероидное противовоспалительное средство;
ОВ	— отравляющее вещество;
п/к	— подкожное введение;
pH	— водородный показатель (отрицательный десятичный

	логарифм концентрации водородных ионов);
5-HT ₃ -рецепторы	— серотониновые рецепторы 3-го типа;
ЦНС	— центральная нервная система.

5. Основные нормативные положения

5.1. Общие положения

5.1.1. *Патогенез ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ* включает в себя прямое и опосредованное воспалительной реакцией нарушение барьерной функции кишечного эпителия и печени по отношению к продуктам жизнедеятельности кишечной микрофлоры, а также высвобождение биологически активных аминов из тучных клеток. Эти вещества поступают в общий кровоток, формируя эндогенную токсемию и эндотоксикоз, проявляющийся характерными неврологическими и гемодинамическими нарушениями. В формирование токсемии и токсикоза может вовлекаться токсическое поражение уротелия и почек.

5.1.2. *Семiotика ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ.* При нелетальных дозах токсиканта ранние проявления острого резорбтивного действия алкилирующих веществ представлены диспептическим и астеновегетативным синдромом; при потенциально летальных дозах — судорожным синдромом, синдромом острой сосудистой недостаточности и комой. Существенной особенностью этих нарушений является то, что они возникают раньше других проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ. При определённых условиях ранние проявления острого резорбтивного действия алкилирующих веществ возникают раньше симптомов их местного действия, лимитируя сроки сохранения дееспособности пострадавшими.

5.1.3. *Принципы медикаментозной профилактики.* Рекомендуемые меры направлены на предотвращение эндотоксикоза. Они включают в себя предупреждение развития эндогенной токсемии и коррекцию вызываемых ею метаболических и нейромедиаторных нарушений. Медикаментозные воздействия не исключают необходимость применения технических средств защиты, мер санитарной обработки и детоксикационной терапии.

5.1.4. *Формула метода.* Рекомендуемый порядок медикаментозной профилактики ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ предполагает последовательное осуществление плановых и экстренных мер. Плановые меры принимаются в период подготовки к выполнению работ, сопряжённых с повышенным риском острого воздействия алкилирующих веществ, и включают в себя назначение

средств метаболической коррекции эндогенной токсемии. Экстренные профилактические меры, принимаемые за 1—3 ч до, а также в кратчайшие сроки после контакта пострадавшего с алкилирующим веществом, предусматривают подавление воспалительной реакции с целью сохранения барьерных функций ЖКТ, ослабление нефротоксического эффекта, а также устранение метаболических и нейромедиаторных эффектов эндогенной токсемии.

5.2. Краткая характеристика алкилирующих веществ, актуальных в качестве этиологического фактора острых отравлений

5.2.1. Отравляющие вещества с алкилирующим механизмом действия

Среди ОВ, биологическая активность которых в решающей мере определяется их алкилирующими свойствами, практическое значение имеют бис- ω -галогенированные тиоэфиры, эфиры и третичные алифатические амины (иприты), сведения о которых представлены в таблице 1. Свойства ипритов благоприятствуют их незаметному проникновению в организм: при нормальных условиях это малорастворимые в воде жидкости, обладающие слабым запахом (сернистый иприт — чеснока, азотистые — рыбы) и не оказывающие раздражающего действия на кожу или слизистые оболочки. Иприты медленно испаряются, что обуславливает стойкий характер заражения ими поверхностей. В парообразном состоянии иприты тяжелее воздуха, что позволяет им распространяться в приземном пространстве на значительные расстояния от района применения. Поражающие концентрации парообразных ипритов могут создаваться только при положительных температурах.

Иприты легко впитываются в одежду и достигают кожного покрова, не теряя токсичности. Начальные признаки поражения кожи (эритема, зуд, отёк) возникают через 2—6 ч после нанесения на кожу жидкого ОВ и через 6—24 ч после воздействия его пара. В дальнейшем возможен переход дерматита в буллёзную стадию. Наиболее чувствительна к ипритам кожа промежности, ягодиц и подмышечных впадин, для которой сроки появления первых признаков поражения приближаются к нижней границе указанных интервалов. Чувствительность кожи к ипритам положительно зависит от температуры и влажности воздуха. Из-за низкой летучести азотистых ипритов воздействие их паров в эритемогенной токсодозе маловероятно.

Проникновение ипритов из места контакта в ткани происходит в течение нескольких минут; лишь 12 % ОВ, попавшего на кожу, остаётся в ней, остальная же часть разносится кровью. Вместе с тем, скорость алкилирования *in vivo* невелика, что позволяет

ипритам алкилировать не только в месте аппликации, но и дистанционно; это обуславливает их резорбтивное действие, рассматриваемое в подразделе 5.4.

При отсутствии у пострадавших противогазов иприты поражают глаза и респираторный тракт. При воздействии паров ОВ ранние проявления поражения глаз (конъюнктивит) и респираторного тракта (кашель и насморк) возникают не ранее 2 ч после воздействия. По действию на глаза азотистые иприты эффективнее сернистого.

Гидролиз ипритов при нормальных условиях идёт медленно, что обуславливает стойкий характер заражения ими воды. Возможно целенаправленное заражение водоисточников N-метил-N,N-бис-(2-хлорэтил)-амином (эмбихином), имеющим наибольшую среди ипритов растворимость в воде (12 г/л). Хлористоводородная соль трис-(2-хлорэтил)-амина является стабильным водорастворимым соединением, обладающим такой же токсичностью, что и исходный амин; эта соль может использоваться для заражения продовольствия и систем водоснабжения. Поступление ипритов внутрь возможно с заражённой водой и пищей. В этом случае латентный период начальных проявлений интоксикации составляет 1—3 ч. ЛД₅₀ сернистого иприта *per os* составляет 0,7 мг/кг, азотистых ипритов — в 2—3 раза меньше.

Техническими средствами защиты от ипритов являются фильтрующий противогаз и защитная одежда (для защиты от паров — фильтрующего или изолирующего типа, для защиты от жидкого ОВ — только изолирующего типа).

5.2.2. Лекарственные средства с алкилирующим механизмом действия

Алкилирующие соединения используются в качестве действующего начала следующих лекарственных средств:

- производные бис (β-галогенэтил)-амина: эмбихин, хлорамбуцил, сарколизин, мелфалан, циклофосфан, ифосфамид, проспидин, допан, лофенал, пафенцил, бендамустин, спиروبромин;

- соединения, содержащие группы этиленимина и этилендиамина: тиофосфамид, бензотэф, фторбензотэф, дипин, фосфемид, имифос, гексафосфамид, фотрин, продимин;

- эфиры дисульфоновых кислот: миелосан;

- производные нитрозомочевины: нитрозометилмочевина, ломустин, кармустин, дакарбазин;

- производные имидазола: темозоломид;

- прочие соединения: миелобромол.

Сфера применения и основные проявления острой токсичности наиболее широко используемых в настоящее время в России лекарственных средств с алкилирующим

механизмом действия указаны в таблице 2. Все препараты данной группы обладают выраженным токсическим действием при назначении в рекомендуемых дозах. Местные токсические эффекты всех препаратов, исключая эмбихин, выражены слабо, что объясняется необходимостью прохождения лекарственным веществом ряда превращений для высвобождения алкилирующих метаболитов.

Некоторые системные побочные эффекты алкилирующих лекарственных средств (симптомы угнетения костномозгового кроветворения и нарушения регенерации эпителия слизистых оболочек) обусловлены недостаточной избирательностью их цитостатического действия на ткани, обладающие высокой пролиферативной активностью. Системные эффекты, наблюдаемые в более ранние сроки, обусловлены суперпозицией нейро-, энтеро-, гепато- и нефротоксического действия; эти резорбтивные эффекты рассматриваются в подразделе 5.4. По мере увеличения дозы тяжесть ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих лекарственных средств быстро возрастает.

Таблица 1 — Иприты, актуальные в качестве отравляющих веществ

Название	Физические свойства, определяющие вероятность воздействия пара			Минимальная летальная доза (накожно), мг/кг	Скорость резорбции через кожу при 21—23°C, мг/(м ² ·мин)	Эритемогенная доза при накожной аппликации, мг/м ²	Средняя непереносимая токсодоза, мг·мин/м ³
	Т плавл., °C	Летучесть при 20°C, мг/м ³	Относит. плотность пара (по воздуху)				
Бис- 2-хлорэтиловый тиоэфир; сернистый иприт $S(CH_2CH_2Cl)_2$	14	625	5,4	64	14	100; 50 (гениталии, ягодицы, подмыш. впадины)	200
2,2'-бис-(2-хлорэтилтио)-диэтиловый эфир; кислородный иприт $O(CH_2CH_2SCH_2CH_2Cl)_2$	-10	Нет данных		18	37	29*	58
Трис-(2-хлорэтил)-амин $ClCH_2CH_2N(CH_2CH_2Cl)_2$	-4	70	7,0	10—20	108	100—500*	100
N-метил- N, N-бис-(2-хлорэтил)-амин; эмбихин $CH_3N(CH_2CH_2Cl)_2$	-65—60	Нет данных		10—20	28	100—500*	100
N-этил- N, N-бис-(2-хлорэтил)-амин $C_2H_5N(CH_2CH_2Cl)_2$	-34			10—20	57	100—500*	100
* Из-за низкой летучести достижима только при контаминации жидким ОВ							

14

Таблица 2 — Некоторые лекарственные средства, в качестве действующего начала содержащие алкилирующие вещества

Название	Показания к применению	Способ применения	Острые проявления побочного действия
Эмбихин Метил-бис-(2-хлорэтил)- амин гидрохлорид	Хронический миелоз, лимфогрануломатоз, лимфо- и ретикулосаркома, грибковидный микоз, мелкоклеточный рак лёгкого	В/в 0,1 мг/кг ежедневно в течение 4 сут либо 0,4 мг/кг однократно. Испытан сублетальный режим [13]: по 1 мг/кг в течение 5 сут	Тошнота, рвота, головная боль, местное раздражение, аплазия костного мозга. При дозе 1 мг/кг – судороги, кома
Хлорамбуцил 4-[бис(2-хлортил)амино]- бензолбутановая кислота	Лимфогранулематоз, лимфо- и ретикулосаркома, хронический лимфолейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь Леттерера-Сиве, рак яичника, молочной железы, хорионэпителиома матки, нефротический синдром.	Внутри по 2—10 мг в течение 3 —6 недель	Тошнота, рвота, агитация, судороги. У детей с нефротическим синдромом и при лечении в режиме пульстерапии – высокий риск генерализованных судорог. При курсе более 3 недель – панцитопения
Циклофосфан N,N-бис(2-хлорэтил)- тетрагидро-2Н-1,3,2- оксазафосфорин-2-амин-2- оксид	Мелкоклеточный рак лёгкого, яичников, молочной железы; саркомы, миеломная болезнь, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, гломерулонефрит, красная волчанка, ревматоидный артрит	Внутри, в/в, в/м, в полости. При курсовом назначении: 1— 3 мг/кг ежедневно, 3—6 мг/кг через день, 6—15 мг/кг 1 раз в 5 дней, 15—45 мг/кг 1 раз в 2— 3 нед. Миелоабляционный режим: 120 мг/ или 2 дня по 60 мг/кг	Тошнота, рвота, диарея, боль в животе, сонливость, алопеция, лейкопения, геморрагический цистит, мукозит, гипербилирубинемия
Ифосфамид N,3-бис(2- Хлорэтил)тетрагидро-2Н- 1,3,2-оксазафосфорин-2- амин-2-оксид	Рак легкого, яичников, яичка, молочной железы, шейки матки, поджелудочной железы, почки, мочевого пузыря эндометрия, саркомы мягких тканей, злокачественные лимфомы, саркома Юинга; опухоль Вильмса, нейробластома, герминогенные опухоли	В/в капельно. 50—60 мг/кг ежедневно в течение 5 дней, 80 мг/кг в течение 2—3 сут	Тошнота, рвота, агитация, дезориентация, угнетение сознания, чувство усталости, головокружение, судороги, кома, лейкопения, геморрагический цистит

Продолжение таблицы 2

Название	Показания к применению	Способ применения	Острые проявления побочного действия
Мелфалан L-Парабис-(в-хлор-этил)-аминофенилаламин	Семинома, ретикулосаркома, злокачественная ангиоэндотелиома, опухоль Юинга, миеломная болезнь	Внутрь, в/в: 0,5 — 0,7 мг/кг по 1 разу в неделю в течение 4—7 нед. В полости: 20—80 мг в объёме 10—20 мл, 1 раз в нед	Тошнота, рвота, повышение температуры тела, стоматит, геморрагический диатез
Тиофосфамид N,N',N''-Три(этилен)-триамид тиофосфорной кислоты	Рак яичников, мочевого пузыря, мезотелиома, ретинобластома	В/м, в/в, внутриартериально и в полости. По 10—20 мг через день (курсовая доза 150—200 мг), либо по 40—60 мг 1 раз в неделю или 80—100 мг 1 раз в 3—4 нед	Головокружение, слабость, астения, головная боль, стоматит, анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, кровотечения, отёки ног
Миелосан Бис-метилсульфоновый эфир бутандиола-1,4	Хронический миелолейкоз	Внутрь по 2 мг (0,002 г) 1—3 раза в день. Высшая суточная доза – 10 мг	Головокружение, головная боль, боли в области сердца, кровоточивость
Нитрозометилмочевина N-Нитрозо-N-метилмочевина	Лимфогрануломатоз, рак лёгкого, меланома, злокачественные лимфомы	В/в по 6—10 мг/кг 1 раз в 3 дня в течение 2—3 нед	Тошнота, рвота, диарея, воспаление вен в местах инъекций, к концу курса лечения – кровоточивость
Темозоломид 3,4-Дигидро-3-метил-4-оксоимидазо[5,1-d]-1,2,3,5-тетразин-8-карбоксамид	Злокачественная глиома (мультиформная глиобластома, анапластическая астроцитомы) при наличии рецидива или прогрессирования заболевания после стандартной терапии; распространенная метастазирующая злокачественная меланома	Внутрь по 150 – 200 мг/м ² 1 раз в день в течение 5 сут	Утомляемость (22 %), головная боль (14 %), сонливость (6 %), 2—5 % — астения, недомогание, головокружение, парестезия; тошнота (43 %) , рвота (36 %), запор (17 %), анорексия (11 %), диарея (8 %).

5.3. Патогенез ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ

Повреждение нуклеиновых кислот в результате алкилирования активирует аденозиндифосфорибозилтрансферазу — один из ключевых ферментов репарации ДНК, что ведёт к истощению внутриклеточного пула НАД⁺, энергетическому дефициту и индукции программированной клеточной гибели — апоптоза — в тканях с высокой митотической активностью. Продукты апоптоза вызывают инфильтрацию подслизистого слоя кишечной стенки макрофагами, экспрессию ими циклооксигеназы 2-го типа, образование простагландинов, продукцию провоспалительных цитокинов тучными клетками, радикальных форм кислорода и азота — гранулоцитами.

Воспаление потенцирует повреждающее действие алкилирующего вещества на кишечный эпителий. Это проявляется увеличением его проницаемости для соединений, содержащихся в химусе. Вначале возрастает трансцеллюлярный перенос в кровь по градиенту концентрации веществ малой молярной массы (аммиака, аминов), а позднее, за счёт увеличения парацеллюлярной проницаемости — также соединений средней (бактериальные токсины пептидной природы) и большой (липополисахариды грамотрицательной кишечной микрофлоры) молярной массы. Параллельно в печени тормозится вовлечение аммиака в состав мочевины, что способствует его транзиту из портальной системы в общий кровоток. Для ряда продуктов метаболизма ифосфамида и циклофосфана характерна высокая нефротоксичность, сопровождающаяся накоплением в крови мочевины, при разложении которой уреазой кишечной микрофлоры повторно образуется аммиак, далее участвующий в формировании гипераммониемии.

В тучных и энтерохромафинных клетках кишечника имеется значительное депо биологически активных аминов. Массированное поступление этих веществ, а также аммиака и других продуктов жизнедеятельности кишечной микрофлоры в кровь ведёт к формированию эндотоксикоза в ближайшие часы после воздействия алкилирующего агента, т. е. задолго до клинических проявлений панцитопенического синдрома. Гипераммониемия вызывает накопление в глиальных клетках осмотически активного вещества — глутамина, что приводит к набуханию головного мозга. Поэтому она вовлечена в патогенез таких клинических проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ как головная боль, дезориентация, а при тяжёлых поражениях — атаксия, судороги, возбуждение, сменяющееся прогрессирующим угнетением. Гипераммониемия может участвовать и в развитии анорексии. Амины вызывают гемодинамические расстройства, наиболее тяжёлым из которых является шок.

Таким образом, в формирование токсикоза вовлекаются не только сами алкилирующие вещества и их метаболиты, но и биологически активные вещества эндогенного происхождения (рисунок 1).

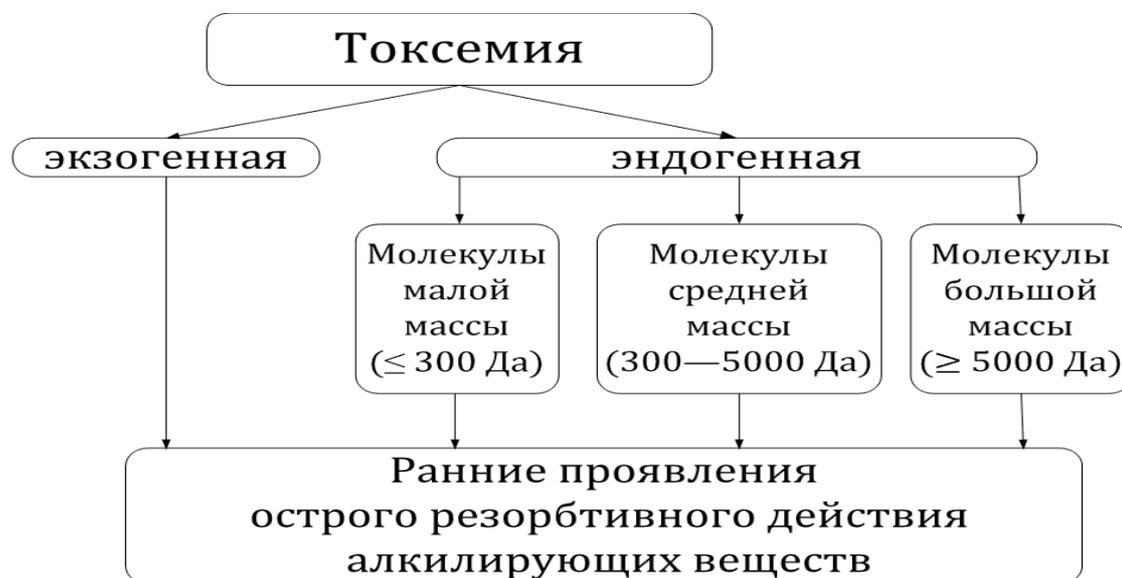


Рисунок 1 — Схема патогенеза ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ

Способность алкилирующих веществ вызывать рвоту зависит от их способности прямо или путём активации воспалительных процессов стимулировать энтерохромаффинные клетки, локализованные в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и *area postrema* продолговатого мозга. Высвобождающийся в результате такой стимуляции серотонин воздействует на 5-НТ₃-рецепторы афферентных терминалей блуждающего нерва с последующей медиацией эметогенного стимула непосредственно на рвотный центр. В связи с этим избирательные антагонисты НТ₃-рецепторов эффективно подавляют тошноту и рвоту, вызванную алкилирующими веществами. Важная роль в патогенезе острой рвоты принадлежит нейропептиду — субстанции Р. Определенное значение имеют также D₂-рецепторы дофамина, стероидные рецепторы, рецепторы гистамина.

Механизмы отсроченной рвоты более сложны, поскольку 5-НТ₃-антагонисты в этом случае малоэффективны. Наиболее вероятен её многофакторный генез с вовлечением продуктов распада чувствительных к алкилирующим веществам тканей.

Таким образом, патогенетически обоснованы следующие направления профилактики ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ:

- подавление воспалительной реакции в тканях желудочно-кишечного тракта;
- ослабление нефротоксического действия алкилирующих веществ;

- блокирование метаболических и нейромедиаторных нарушений, вызываемых токсемией.

5.4. Клиническая характеристика ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ

5.4.1. Ранние проявления острого резорбтивного действия алкилирующих соединений, относящихся к отравляющим веществам

Воздействие ипритов на человека в виде пара или тумана, при загрязнении кожи жидким ипритом или при его поступлении в пищеварительный тракт, вызывает резорбтивные эффекты (таблица 3), при определённых условиях опережающие как клиническую манифестацию местного действия, так и проявления панцитопенического синдрома.

Таблица 3 — Ранние проявления острого резорбтивного действия бис-ω-галогенированных тиоэфиров и третичных алифатических аминов на человека

Нарушения сознания	Двигательные расстройства	Вегетативные расстройства
Сомноленция Сопор Кома	Атаксия Адинамия Судороги	Астения Тошнота Рвота Головная боль Головокружение Тремор Диарея

Клиническая картина ранних проявлений острого резорбтивного действия ипритов зависит от дозы и способа аппликации токсиканта.

5.4.1.1. При действии паров иприта в нелетальных токсодозах на людей, защищённых противогазом, порог токсодозы для ранних резорбтивных эффектов близок к таковому для эритематозного поражения наиболее чувствительных к иприту участков кожи — промежности, ягодиц и подмышечных впадин, составляющему 200 мг·мин/м³. В ближайшие часы после воздействия наблюдаются неврологические нарушения, опережающие пик проявлений дерматита на срок от 1 до 11 сут. Наиболее характерные из них — тошнота (у 58 % поражённых), головная боль (42 %), слабость (38 %) и рвота (19 %). Более редкими симптомами являются тремор, головокружение и чувство тревоги (в 7, 6 и 3 % случаев, соответственно).

Диспептический синдром включает в себя тошноту, позывы к рвоте, непосредственно рвоту, а также диарею и боль в животе. Тошнота возникает через 2—4 ч после воздействия и

всегда предшествует рвоте. Продолжительность проявлений диспептического синдрома коррелирует с тяжестью развивающегося впоследствии дерматита. В наиболее тяжёлых случаях продолжительность частой многократной рвоты достигает 48 ч. Характерны рецидивы рвоты в сроки до 2 нед после воздействия. Диарея и боль в животе при нелетальных перкутанных воздействиях иприта наблюдаются реже (15 и 10 %, соответственно).

Астено-вегетативный синдром отличается разнообразием проявлений, включающих в себя цефалгию, астению, реже — тремор и головокружение.

Головная боль возникает в ближайшие часы и продолжается, в наиболее тяжёлых случаях, до 7 сут с последующими рецидивами. Боль локализуется преимущественно в лобной части головы, носит постоянный характер и проявляет резистентность к лечению эрготамином и салицилатами. В случаях лёгкого поражения кожи интенсивная головная боль может служить основной причиной госпитализации.

Астения проявляется резкой слабостью, утомляемостью, потерей мотивации к деятельности, бессонницей, иногда — раздражительностью и тревогой; поражённые сутками лежат, пытаясь уснуть. Слабость сохраняется, как правило, в течение недели после воздействия.

Тремор наблюдается в наиболее тяжёлых случаях нелетального воздействия иприта — в частности, при воздействии паров или аэрозоля ОВ в токсодозах, вызывающих развитие в последующем распространённого буллёзного дерматита. У таких пострадавших грубый тремор появляется через 1—5 ч после воздействия, распространяется на всё тело (в особенности, руки) и выглядит как сильная дрожь при переохлаждении, хотя больные имеют нормальную температуру тела.

Головокружение, возникая в те же сроки, что и тошнота, продолжается не более суток. Наблюдается только в сочетании с тошнотой.

Перечисленные симптомы возможны и при воздействии на кожный покров жидкого иприта. Пороговая величина площади участка кожи, заражённого жидким ипритом, для ранних резорбтивных эффектов составляет 20 см², т. е., около 0,1 % поверхности тела. Для азотистых ипритов указанный порог ниже, чем для сернистого.

5.4.1.2. Ранние проявления острого резорбтивного действия ипритов в потенциально летальных дозах. Менее чем через 4 ч после обширной контаминации кожного покрова жидким ипритом у пострадавших возникают заторможенность, адинамия и резкое снижение артериального давления. При воздействии азотистых ипритов к перечисленным проявлениям присоединяются отчётливо выраженная фаза начального возбуждения, грубый тремор, атаксия и судороги. Эти нарушения опережают появление жалоб на раздражение глаз (4—

6 ч), кожной эритемы (12—14 ч) и симптомов раздражения респираторного тракта (36 ч). Первые случаи гибели могут наблюдаться через 18 ч (до перехода дерматита в буллёзную стадию). В ближайшие 3 сут после воздействия (т. е. до клинических проявлений панцитопенического синдрома), от ранних резорбтивных эффектов погибают до 6 % пострадавших.

Таким образом, при преимущественно перкутанном поступлении ипритов в потенциально летальных дозах неврологические и сосудистые расстройства могут определять клинические проявления интоксикации и структуру потерь. На догоспитальном этапе характер медицинской помощи, необходимой пострадавшим от изолированного перкутанного воздействия ипритов, определяется преимущественно их ранними резорбтивными эффектами — в первую очередь, неврологическими и сосудистыми расстройствами. Такая ситуация характерна для поражений парами иприта людей, экипированных противогазами при отсутствии средств защиты кожи, а также для случаев контаминации кожного покрова жидкими ипритами.

5.4.1.3. Влияние ранних проявлений острого резорбтивного действия ипритов на дееспособность пострадавших

Ранние проявления острого резорбтивного действия ипритов влияют не только на характер медицинской помощи, необходимой пострадавшим, но и на их дееспособность. В зависимости от токсодозы ОВ сроки сохранения дееспособности пострадавшими лимитируются различными факторами.

При действии паров иприта на людей, не использующих противогаз, клинические проявления острого резорбтивного действия наблюдаются одновременно с инкапситурующими клиническими проявлениями местных эффектов — поражениями глаз и респираторного тракта.

У защищённых противогазами людей в летней одежде токсодозы, вызывающие поражение лишь промежности и ягодиц, выводят их из строя, главным образом, за счёт болезненности соответствующих участков кожи; выраженность резорбтивных эффектов не достигает уровня, достаточного для утраты дееспособности. Поэтому защитное снаряжение, исключая воздействие токсиканта на промежность и ягодицы, позволяет предотвратить утрату дееспособности.

У людей, защищённых противогазами и снаряжением, изолирующим промежность и ягодицы, при повышении токсодозы иприта до уровня, обеспечивающего поражение всего кожного покрова (исключая промежность и ягодицы), начальные признаки дерматита возникают через 12—24 ч после воздействия. В отсутствие резорбтивных эффектов дерматит мог бы вызвать состояние недееспособности не ранее чем на вторые сутки после

воздействия, т. е., при переходе в буллёзную стадию. Однако в действительности треть пострадавших утрачивает дееспособность в течение первых суток после воздействия, т. е. до появления инкапацирующих местных эффектов иприта. Непосредственной причиной выхода из строя служат острые неврологические расстройства, описанные в п. 5.4.1.1. Местный эффект (дерматит) вовлекается в формирование состояния недееспособности не ранее чем на вторые сутки с момента воздействия иприта.

Таким образом, острые неврологические и сосудистые расстройства, лимитирующие сроки сохранения дееспособности пострадавшими, возможны как при загрязнении кожного покрова жидким ипритом, так и при наиболее характерном для боевого применения этого ОВ воздействии в виде пара или тумана. В случае использования противогазов в комбинации с защитой специфически чувствительных к иприту участков кожи возникают условия, при которых острые неврологические расстройства могут быть единственной причиной обратимой утраты дееспособности.

5.4.2. Ранние проявления острого резорбтивного действия алкилирующих соединений, входящих в состав лекарственных средств

Побочные эффекты лекарственных веществ с алкилирующим механизмом действия эшелонированы по времени. В ближайшие часы после однократного приёма в высокой дозе возникают нейротоксические и сосудистые эффекты, исчезающие в течение 1—2 сут. Спустя 1—3 нед развиваются осложнения, патогенетически связанные с цитостатическим действием препаратов на ткани с высокой пролиферативной активностью (геморрагический синдром, инфекционные осложнения, мукозиты). Минимальный уровень лейкоцитов и тромбоцитов возможен через 1—2 нед. с последующим восстановлением в течение 2—3 нед. В эти же сроки отмечаются клинические проявления гепато-, нефро- и кардиотоксичности. Таким образом, ранними проявлениями острого резорбтивного действия алкилирующих лекарственных средств служат неврологические и сосудистые расстройства, наблюдаемые в течение 1—2 сут. после введения препаратов.

5.4.2.1. Ранние проявления острого резорбтивного действия алкилирующих лекарственных веществ, применяемых в нелетальных дозах

Семиотика острого нейротоксического действия цитостатиков алкилирующего действия при консервативных режимах их применения представлена диспептическим и астеновегетативным синдромом.

Диспептический синдром включает в себя анорексию, тошноту, позывы к рвоте и непосредственно рвоту. Условно выделяют три вида рвоты, осложняющей терапию алкилирующими веществами: острая (до 24 ч после начала химиотерапии), отсроченная (от

24 ч до 2 нед.) и преждевременная (психогенная рвота, вызванная ожиданием сеанса химиотерапии — как правило, при повторных курсах лечения).

Риск развития рвоты определяется эметогенным потенциалом применяемых цитостатических препаратов (таблица 4) и индивидуальной чувствительностью к препарату. Повышенной чувствительностью к эметогенному действию алкилирующих химиопрепаратов отличаются женщины, лица, подверженные болезни движения, дети, а также пациенты, ранее подвергавшиеся химиотерапии с неудовлетворительным лекарственным контролем тошноты и рвоты. Лица, в анамнезе которых отмечено злоупотребление алкоголем, более устойчивы к эметогенному эффекту алкилирующих агентов.

Астеновегетативный синдром при цитостатической терапии с использованием алкилирующих веществ проявляется головной болью, адинамией, слабостью, головокружением, артериальной гипотензией. В более тяжёлых случаях возможны экстрапирамидные расстройства (тремор, атаксия). Параллельно может наблюдаться транзиторное ухудшение зрения (диплопия, симптом «капроновой сетки перед глазами»).

Таблица 4 — Эметогенный потенциал некоторых лекарственных средств с алкилирующим механизмом действия

Эметогенный риск	Препарат	Частота рвоты, %	Срок возникновения рвоты, ч	Продолжительность рвоты, ч
Высокий	Эмбихин	90—100	0,5—2,0	2—24
	Циклофосфан	60—90	4—8	4—24
	Гемозоломид		2—4	4—24
	Нитрозометилмочевина		0,5—1,0	4—12
Умеренный	Ифосфамид	30—60	2—3	4—24
Низкий	Мелфалан	10—30	2—6	2—4
Очень низкий	Миелосан	<10	2—4	1—2
	Тиофосфамид		2—4	1—2
	Хлорамбуцил		4—8	1—2

5.4.2.2. Ранние проявления острого резорбтивного действия алкилирующих лекарственных веществ в потенциально летальных дозах

В течение нескольких десятков минут после в/в введения эмбихина в дозе 2 мг/кг у пациентов развивается симптомокомплекс, включающий в себя тремор, судороги и утрату сознания. При патологоанатомическом исследовании погибших выявляется набухание головного мозга с частичным вклиниванием ствола в большое затылочное отверстие. Тремор, атаксия, судороги и угнетение сознания (вплоть до комы) отмечаются и в качестве осложнений применения алкилирующих веществ в ходе кондиционирования при подготовке

пациентов к трансплантации костного мозга. Возможно развитие шока, являющегося неблагоприятным прогностическим признаком. При применении лекарственных веществ, подверженных внутриклеточной токсификации, эти нарушения наблюдаются позднее (через 2—8 ч).

Таким образом, ранние проявления острого резорбтивного действия алкилирующих веществ, входящих в состав цитостатических лекарственных средств, представлены неврологическими и гемодинамическими расстройствами. При нелетальных дозах, характерных для консервативных режимов терапии, они включают в себя диспептический и астеновегетативный синдром. При потенциально летальных дозах, предусматриваемых радикальными миелоабляционными терапевтическими режимами, ранние проявления острого резорбтивного действия алкилирующих лекарственных веществ представлены тремором, атаксией, судорогами и угнетением сознания.

5.5. Характеристика медикаментозных средств профилактики ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ

5.5.1. Противовоспалительные средства

Воспаление играет важную роль в формировании эндогенной токсемии, увеличивая проницаемость кишечного эпителия для биологически активных веществ, диффундирующих в кровь из лимфы. Поэтому ранние проявления острого резорбтивного действия алкилирующих веществ могут быть ослаблены профилактическим применением как стероидных, так и нестероидных противовоспалительных средств. Механизм противовоспалительного действия препаратов обеих групп связывают с их способностью угнетать образование простагландинов. Стероидные препараты угнетают активность фосфолипазы A_2 и за счет этого нарушают образование арахидоновой кислоты — предшественника простагландинов. Они уменьшают проницаемость сосудов, повышают их тонус, ослабляют отек, ограничивают миграцию лейкоцитов. Противовоспалительный эффект стероидных средств проявляется на всех фазах воспалительного процесса, независимо от его причины, и объясняется прямым воздействием на очаг воспаления. Нестероидные препараты ингибируют циклооксигеназу, с помощью которой из арахидоновой кислоты образуются простагландины.

5.5.1.1. *Стероидные противовоспалительные средства.* Для применения с целью экстренной профилактики ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ наиболее пригодны препараты, допускающие возможность приёма внутрь. Краткая характеристика таких препаратов представлена в таблице 5.

После приёма внутрь максимальная концентрация стероидных противовоспалительных средств в плазме крови достигается через 1—2 ч, а продолжительность их действия составляет 6—8 ч.

Таблица 5 — Стероидные противовоспалительные средства, предназначенные для приёма внутрь

Название препарата	Форма выпуска для приёма внутрь	Высшая доза, мг	
		разовая	суточная
Кортизона ацетат	Таблетки по 5 или 25 мг	150	300
Преднизолон	Таблетки по 1 или 5 мг	15	100
Метилпреднизолон	Таблетки по 4 мг	40	100
Дексаметазон	Таблетки по 0,5 мг	4	8

Дексаметазон и преднизолон использовались при лечении пострадавших от применения иприта в ирано-иракской войне 1980—1988 г. Они увеличивают среднюю продолжительность жизни и смягчают неврологические расстройства, наблюдаемые при моделировании на животных острой интоксикации ипритами, а также миелоабляционных режимов применения циклофосфана. В качестве средств, ослабляющих проявления интоксикации, дексаметазон и метилпреднизолон используются в большинстве схем цитостатической терапии.

Для профилактики ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ предпочтителен выбор дексаметазона, который меньше, чем другие глюкокортикостероиды, влияет на обмен электролитов и не вызывает задержки натрия и воды в организме. Препарат назначают внутрь в дозе 6—8 мг за 1—3 ч до воздействия либо в кратчайшие сроки после воздействия алкилирующего вещества. При отсутствии дексаметазона возможно назначение внутрь метилпреднизолона или преднизолона в дозе 40 мг.

При однократном введении в рекомендуемых дозах стероидные противовоспалительные средства, как правило, не вызывают побочных эффектов. При применении совместно с сердечными гликозидами или стимуляторами ЦНС наблюдается взаимное усиление основных свойств препаратов. Кортикостероиды противопоказаны при тяжёлых формах гипертонической болезни, болезни Иценко-Кушинга, беременности, недостаточности кровообращения 3 степени, остром эндокардите, психозах, нефрите, остеопорозе, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сифилисе, активных формах туберкулёза, сахарном диабете, а также после недавно перенесённых операций. В связи с риском ulcerогенного действия не рекомендуется одновременное назначение внутрь стероидных и нестероидных противовоспалительных средств.

5.5.1.2. *Нестероидные противовоспалительные средства.* Для экстренной профилактики ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ предпочтительны препараты, сочетающие сильное патогенетическое (противовоспалительное) действие с симптоматическим (направленным на цефалгию). Характеристика таких НПВС представлена в таблице 6.

Требованиям хорошей переносимости и быстродействия при приёме внутрь в наибольшей степени удовлетворяют селективные ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа. Благодаря селективности ингибиторного эффекта в отношении указанного изофермента такие препараты тормозят образование простагландинов, участвующих в формировании воспаления, в то же время меньше неселективных ингибиторов циклооксигеназы нарушая синтез простагландинов, регулирующих почечный кровоток и выработку защитной слизи в желудке. Селективные ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа оказывают выраженный противовоспалительный эффект при незначительном побочном действии, что позволяет рассматривать их в качестве нестероидных препаратов «1-го ряда».

Сулиндак является «пролекарством». Максимальная концентрация активного метаболита сулиндака в крови отмечается через 3—4 ч после приема внутрь. Период полувыведения сулиндака 7—8 ч, а активного метаболита 16—18 ч, что обеспечивает продолжительный эффект и возможность приема 1—2 раза в день. Может вызывать кристаллургию, поэтому не назначается при мочекаменной болезни. Гепатотоксичность выше, чем у индометацина.

Этодолак быстро и практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Период полувыведения составляет 7 ч. Обладает более слабой гастротоксичностью, чем индометацин. Однократный прием препарата в дозе 200—400 мг обеспечивает анальгезию на 6—8 ч.

Диклофенак является НПВС, наиболее широко используемым в мире. Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность составляет 50—60 %, что обусловлено эффектом «первого прохождения». Максимальная концентрация в крови развивается через 0,5—2 ч после приема внутрь и через 10—30 мин после введения внутримышечно. Период полувыведения 1,5—2 ч. Диклофенак сочетает высокую, на уровне индометацина, противовоспалительную активность с хорошей переносимостью. Обладает сильным и быстрым анальгезирующим действием. При выраженном болевом синдроме вводится внутримышечно (либо применяется внутрь в виде препарата «Диклофенак-калий»). Нежелательные реакции, как правило, развиваются реже, чем при использовании многих других НПВС. Диклофенак обладает близким к оптимальному сочетанием анальгезирующего и противовоспалительного эффектов и хорошей переносимостью.

Мелоксикам (мовалис) избирательно тормозит образование простагландинов, участвующих в формировании воспаления. В то же время он меньше влияет на синтез простагландинов, регулирующих почечный кровоток, выработку защитной слизи в желудке и агрегацию тромбоцитов. Биодоступность при приеме внутрь составляет 89 % и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в крови развивается через 5—6 ч. Период полувыведения составляет 20 ч, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки. По силе противовоспалительной активности мелоксикам не уступает диклофенаку, но меньше вызывает нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и почек.

Целекоксиб избирательно нарушает образование простагландинов, участвующих в формировании воспалительной реакции, и не влияет на продукцию простагландинов, регулирующих почечный кровоток и целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Обладает выраженным противовоспалительным и анальгезирующим действием. Хорошо всасывается в ЖКТ, пиковая концентрация в крови развивается через 3 ч. Пища, особенно жирная, замедляет скорость всасывания. Период полувыведения составляет 11 ч, что позволяет назначать препарат 2 раза в сутки. Являясь селективным ингибитором циклооксигеназы 2-го типа, целекоксиб реже, чем другие НПВС, вызывает нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. Из побочных эффектов в редких случаях могут отмечаться головная боль, головокружение, нарушения сна, сыпи, явления ринита. Нефротоксических реакций не зарегистрировано.

Таблица 6 — Лекарственные формы нестероидных противовоспалительных средств, предназначенные для системного применения, высшие дозы

Химический класс	Название препарата	Лекарственные формы	Высшая доза, мг	
			Разовая	Суточная
Селективные ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа				
Производные индолуксусной кислоты	Сулиндак (клинорил)	Таблетки по 200 мг	200	400
	Этодолак (эльдерин)	Таблетки по 200 и 300 мг	800	1600
Производные фенолуксусной кислоты	Диклофенак (ортофен, вольтарен)	Таблетки по 25 мг; таблетки ретард по 75 мг; раствор в ампулах по 3 мл (25 мг/мл) для в/м введения	75	200
	Диклофенак-калий (вольтарен-рапид)	Таблетки по 25 и 50 мг	50	200
Оксикамы	Мелоксикам (мовалис)	Таблетки по 7,5 и 15 мг; раствор в ампулах по 1 мл (15 мг/мл) для в/м введения	15	15
Производные сульфонида	Целекоксиб	Капсулы по 100 и 200 мг	100	200
Неселективные ингибиторы циклооксигеназы				
Салицилаты	Аспирин	Таблетки по 100, 250, 300 и 500 мг	1000	2000
	Дифлунизал	Таблетки по 500 мг	1000	2000
	Лизинмоноацетилсалицилат	Порошок во флаконах по 1000 мг для приготовления раствора для в/м и в/в введения	2000	10000
Пиразолидоны	Фенилбутазон (бугадион)	Таблетки по 150 мг	150	600
Производные индолуксусной кислоты	Индометацин	Таблетки по 25 мг; таблетки ретард по 75 мг	75	150
Производные пропионовой кислоты	Кетопрофен (кетонал)	Таблетки по 50 и 100 мг; таблетки ретард по 150 мг; раствор в ампулах по 2 мл (50 мг/мл) для в/м введения	150	300

28
8
2

МР ФМБА России 12.52.12-2012

В качестве препаратов «2-го ряда» при оказании помощи поражённым алкилирующими веществами могут рассматриваться салицилаты, фенилбутазон, индометацин и кетопрофен.

Аспирин. Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Всасывание аспирина усиливается при измельчении таблетки и приеме ее с теплой водой, а также при использовании «шипучих» таблеток, которые перед приемом растворяются в воде. Период полувыведения аспирина составляет всего 15 мин. Под действием эстераз слизистой оболочки желудка, печени и крови от аспирина отщепляется салицилат, который обладает основной фармакологической активностью. Максимальная концентрация салицилата в крови развивается через 2 ч после приема аспирина, период полувыведения его составляет 4—6 ч. Метаболизируется в печени, выделяется с мочой, причем при повышении рН мочи (например, в случае назначения антацидов) выведение усиливается. При использовании больших доз аспирина возможно насыщение метаболизирующих ферментов и увеличение периода полувыведения салицилата до 15—30 ч.

Нежелательные реакции. Гастротоксичность. Даже при использовании в низких дозах, 75—300 мг/сут (в качестве антиагреганта), аспирин может вызывать повреждение слизистой оболочки желудка и вести к развитию эрозий и (или) язв, которые довольно часто осложняются кровотечениями. Риск кровотечений является дозозависимым: при назначении в дозе 75 мг/сут он на 40 % ниже, чем в дозе 300 мг, и на 30 % ниже, чем при дозе 150 мг. *Реакции гиперчувствительности:* кожные сыпи, бронхоспазм. Выделяется особая нозологическая форма — синдром Фернан-Видаля («аспириновая триада»): сочетание полипоза носа и (или) придаточных пазух, бронхиальной астмы и полной непереносимости аспирина. Поэтому аспирин и другие НПВС рекомендуется с осторожностью применять у больных бронхиальной астмой. *Повышенная кровоточивость* вследствие нарушения агрегации тромбоцитов и торможения синтеза протромбина в печени (последнее — при дозе аспирина более 5 г/сут), поэтому применение аспирина в сочетании с антикоагулянтами опасно. При приеме 150—300 мг/кг отмечается интоксикация от слабой до умеренной степени, доза 300—500 мг/кг ведет к тяжелому отравлению, а доза более 500 мг/кг является потенциально летальной.

Дифлунизал относится к группе неацетилированных салицилатов. Не метаболизируется до салицилата и поэтому не вызывает явлений салицилизма. Обладает мощным противовоспалительным и, особенно, анальгезирующим эффектами. В отличие от аспирина, дифлунизал не обладает жаропонижающим действием, так как не проникает в центральную нервную систему.

Лизинмоноацетилсалицилат является производным аспирина для парентерального введения. Превосходит его по скорости и силе анальгезирующего эффекта. Нежелательные реакции такие же, как у аспирина.

Фенилбутазон превосходит аспирин по силе противовоспалительного эффекта. Усиливает выведение из организма мочевой кислоты. Максимальная концентрация в крови отмечается через 2 ч после приема внутрь и только через 6—8 ч после введения внутримышечно (так как фенилбутазон связывается тканями в месте инъекции). Период полувыведения составляет около 70 ч.

Широкое использование фенилбутаона ограничивают его частые и серьезные нежелательные реакции, которые встречаются у 45 % больных. Наиболее опасно депрессивное действие препарата на костный мозг, следствием которого являются гематотоксические реакции — апластическая анемия и агранулоцитоз, часто вызывающие летальный исход. Риск апластической анемии более высок у женщин, у людей старше 40 лет, при длительном применении. Однако и при кратковременном приеме лицами молодого возраста может развиться фатальная апластическая анемия. Отмечаются также лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения и гемолитическая анемия. Фенилбутазон является одним из наиболее сильных «вытеснителей» других лекарственных средств из связи с альбуминами плазмы, что ведет к повышению концентрации свободной (активной) фракции этих лекарственных средств в крови. Кроме того, отмечаются нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (эрозивно-язвенные поражения, кровотечения, диарея), задержка жидкости в организме с появлением отеков, кожные сыпи, язвенный стоматит, увеличение слюнных желез, расстройства центральной нервной системы (заторможенность, возбуждение, тремор), гематурия, протеинурия, поражения печени. В связи с выраженным побочным действием, фенилбутазон целесообразно использовать лишь как резервное НПВС при неэффективности других препаратов, коротким курсом. Применение фенилбутаона без тщательного сбора анамнеза и лабораторного обследования (с определением эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов) является нецелесообразным.

Индометацин является одним из наиболее мощных НПВС. Максимальная концентрация в крови отмечается через 1—2 ч после приема внутрь обычных и через 2—4 ч после приема пролонгированных («ретард») лекарственных форм. Прием пищи замедляет всасывание. Период полувыведения составляет 4—5 ч.

Нежелательные реакции развиваются у 35—50 % больных, причем их частота и выраженность зависят от суточной дозы. В 20 % случаев из-за нежелательных реакций препарат отменяют. Индометацин больше, чем другие НПВС, ухудшает почечный кровоток,

поэтому может значительно ослаблять действие диуретиков и антигипертензивных средств. Наиболее характерны нейротоксические реакции: головная боль (вызванная отеком мозга), головокружение, торможение рефлекторной деятельности; гастротоксичность (выше, чем у аспирина); нефротоксичность (не следует использовать при почечной и сердечной недостаточности); реакции гиперчувствительности (возможна перекрестная аллергия с аспирином).

Кетопрофен обладает выраженным противовоспалительным и анальгезирующим действием. В дозе 50—100 мг кетопрофен оказывает более сильный анальгезирующий эффект, чем комбинации парацетамол/кодеин и аспирин/кодеин. Хорошо всасывается при различных путях введения. Максимальная концентрация в крови отмечается через 12 ч после приема внутрь, через 2,4—4,0 ч после ректального и через 15—20 мин после внутримышечного введения. Период полувыведения составляет 1,6—1,9 ч. Нежелательные реакции представлены диспептическими расстройствами. Реже отмечаются нарушения функции почек и печени, головная боль, шум в ушах, зрительные расстройства.

В порядке убывания соотношения проявлений противовоспалительного и обезболивающего действия, с одной стороны, и нежелательных эффектов, с другой, НПВС располагаются в последовательности: мелоксикам > диклофенак > этодолак, сулиндак > целекоксиб. Применение этих препаратов с целью профилактики ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ целесообразно в случае отсутствия стероидных противовоспалительных средств либо при наличии противопоказаний к использованию последних. Применение салицилатов, индометацина или кетопрофена допустимо лишь в случае отсутствия стероидных противовоспалительных средств и перечисленных выше НПВС. Применение фенилбутазона возможно только при условии предварительного лабораторного и клинического обследования пациента.

5.5.2. Средства профилактики нефротоксического действия алкилирующих веществ

5.5.2.1. *L-Карнитин* (3R)-3-гидрокси-4-триметиламмоний-бутаноат, витамин В_Т, витамин В₁₁, левокарнитин) относится, согласно некоторым классификациям, к витаминам группы В, а согласно другим — к витаминоподобным веществам. Обеспечивает β-окисление жирных кислот, обладает антиоксидантными свойствами, блокирует апоптоз. Препятствует нефротоксическому действию ифосамида и циклофосфана. Суточная потребность человека в L-карнитине составляет 300 мг, из которых в организме синтезируются не более 20 мг.

Основными пищевыми источниками L-карнитина являются мясо, рыба, птица, молоко, сыр, творог. Поступление L-карнитина с пищей не всегда достаточно для

восполнения потребности в нем. Суточная доза этого вещества содержится в 300—400 г сырой говядины; при термической обработке значительная часть L-карнитина теряется. Имеются данные о значительной распространённости алиментарного дефицита L-карнитина, в связи с чем назначение его препаратов патогенетически обосновано. Лекарственные формы L-карнитина, зарегистрированные в России по состоянию на июль 2011 года, представлены в таблице 7.

Биодоступность принятого внутрь L-карнитина варьирует от 16 до 87 %. Максимальная концентрация в крови достигается через 3,5 ч; период полувыведения составляет 16 ч. Препараты L-карнитина принимают внутрь за 30 мин. до еды, разбавляя жидкостью, либо вводят в/в капельно, медленно, со скоростью не более 60 капель в мин. При быстром введении (80 кап./мин. и больше) возможно появление болей по ходу вен, проходящих при снижении скорости введения. Дозы L-карнитина, рекомендуемые для быстрого устранения его дефицита, составляют 2—8 г в сутки, что соответствует приёму 20 % раствора по ½—2 чайных ложки 2—3 раза в сутки. В/в препараты L-карнитина могут применяться в суточной дозе 100—200 мг/кг в 3 приема или в виде непрерывной инфузии в течение 48 ч. L-Карнитин может назначаться как до, так и непосредственно после воздействия ифосамида или циклофосфана в нейротоксических дозах.

Таблица 7 — Лекарственные формы, содержащие L-карнитин

Лекарственная форма	Содержание L-карнитина в 1 мл раствора либо в 1 таблетке, мг	Торговая марка
Раствор для приема внутрь	100	«Карнитен»
	200	«Элькар»
	500	«Карнитон»
Раствор для внутривенного введения	100	«Элькар»
	200	«Карнитен»
Раствор для внутривенного и внутримышечного введения	100	«Элькар»
Таблетки жевательные	1000	«Карнитен»
	500	«Карнитон»

5.5.2.2. *Месна* (натриевая соль 2-меркаптоэтансульфоновой кислоты) инактивирует накапливающиеся в моче нефротоксические метаболиты алкилирующих лекарственных средств — производных оксазафосфоринов. Снижает нефро-, цисто- и уротоксичность ифосамида и циклофосфана. Вводится в/в медленно в дозе 240 мг/м² или 20 % от дозы алкилирующего лекарственного средства (одновременно с ним). К побочным эффектам месны относятся диспептические явления, гематурия, аллергические реакции.

Противопоказанием к назначению препарата служит гиперчувствительность к тиоловым соединениям.

5.5.3. Средства профилактики метаболических и нейромедиаторных нарушений, вызываемых токсемией

5.5.3.1. Высокоэффективными средствами профилактики ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ являются препараты калия, магния и аспарагиновой кислоты. Эти соединения обладают способностью блокировать некоторые из метаболических нарушений, вызываемых гипераммониемией. Вероятными механизмами защитного действия ионов калия служит их конкуренция с катионами аммония за ионные каналы плазматической мембраны. Профилактический эффект магния может быть связан с вовлечением ионов аммония в состав малорастворимого вещества — трипельфосфата, а аспарагиновой кислоты — с поддержанием функций малат-аспартатного механизма обмена восстановительными эквивалентами между цитозолем и митохондриями.

Панангин содержит аспарагиновокислые соли калия и магния, что позволяет реализовать все перечисленные механизмы защитного действия. С профилактической целью панангин (или соответствующий ему по составу отечественный препарат аспаркам) назначают внутрь в виде таблеток, каждая из которых соответствует 45,2 мг калия аспартата и 40 мг магния аспартата. Рекомендуемая суточная доза панангина — 9 таблеток, разделённых на 3 приёма.

Противопоказаниями к назначению панангина служат почечная недостаточность, болезнь Аддисона, кардиогенный шок (систолическое АД менее 90 мм рт. ст), гиперкалиемия, гипермагниемия, тяжёлая миастения, гемолиз, обезвоживание, атрио-вентрикулярная блокада, нарушение обмена аминокислот, повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Эффективным средством профилактики ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ является *никотинамид*. Предполагаемый механизм его защитного действия заключается в блокировании наблюдаемого при гипераммониемии истощения пула НАД⁺ в ядрах нейронов головного мозга. С профилактической целью никотинамид назначают внутрь в виде таблеток по 5, 15 или 25 мг, по 100—150 мг 3 раза в день. Побочные эффекты при кратковременном применении никотинамида в таких дозах не отмечаются.

5.5.3.2. Средства профилактики нейромедиаторных эффектов эндогенной токсемии

Одним из характерных клинических проявлений нейромедиаторных эффектов эндогенной токсемии служит диспептический синдром. Поэтому противорвотные средства составляют важный элемент медикаментозной профилактики ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ. Согласно рекомендациям Международной ассоциации по оказанию помощи и уходу за онкобольными (MASCC), все антиэметики, применяемые при цитостатической химиотерапии, разделены на 3 группы:

- препараты с наивысшим терапевтическим индексом (рекомендованы для использования при химиотерапии средствами с высоким эметогенным потенциалом);
- препараты со средним и низким терапевтическим индексом (рекомендованы для использования в случае химиотерапии средствами, имеющими средний эметогенный потенциал);
- вспомогательные средства (не используются изолированно, но могут быть полезны в сочетании с препаратами первой или второй группы).

К препаратам первой группы относятся 5-НТ₃-антагонисты, кортикостероиды и антагонисты рецепторов субстанции Р/нейрокинина-1 (NK₁). В настоящее время к медицинскому применению разрешены 4 препарата, относящиеся к *блокаторам 5-НТ₃-рецепторов*: ондансетрон (зофран, латран, эмесет), гранисетрон (китрил), трописетрон (новобан) и доласетрон (ансемед). Из них наиболее изучен ондансетрон. Его противорвотный эффект максимален при профилактическом в/в введении в дозе 0,15 мг/кг (8 мг) за 30 мин до начала химиотерапии; при этом однократная инъекция препарата так же действенна, как многократное или капельное введение.

К существенным достоинствам ондансетрона относится его высокая противорвотная активность в условиях не только в/в, но и перорального назначения. Указанное свойство связано с высокой биодоступностью: при пероральном приёме всасывается 50—80 % вводимого вещества, что обеспечивает блокаду соответствующих рецепторов как на вагальных афферентах желудочно-кишечного тракта, так и в *area postrema*. Приём ондансетрона в дозе по 8 мг 3 раза в сутки предотвращает как острую, так и отсроченную рвоту у 60—70 % пациентов, леченным по схемам, включающим циклофосфан. Ондансетрон в 1,5—2,0 раза превосходит метоклопрамид и другие антиэметики из группы замещённых бензамидов при рвоте, вызванной высокоэметогенными химиотерапевтическими препаратами. Все 5-НТ₃-антагонисты обладают практически одинаковым противорвотным эффектом при острой цитостатической рвоте, предупреждая её появление у 45—75 % больных при высокоэметогенной и у 80—90 % — при умеренно эметогенной химиотерапии.

5-НТ₃-Антагонисты отличаются хорошей переносимостью: побочные эффекты (в виде незначительной головной боли, запора, преходящего бессимптомного повышения уровня печёночных трансаминаз в плазме крови) наблюдаются довольно редко (таблица 8).

Таблица 8 — Побочные эффекты 5-НТ₃-антагонистов

Симптом	Антиэметик, частота побочных эффектов, %		
	Ондансетрон	Гранисетрон	Трописетрон
Головная боль	6—40	11—16	20—22
Запор	3—11	4	3—11
Экстрапирамидные нарушения	Очень редко	Нет	Очень редко
Диарея	7	1—3	(+)
Повышение уровня трансаминаз	(+)	(+)	(+)
Сонливость	5	1—3	5
Покраснение кожи	(+)	(+)	(+)
Примечание: (+) — может быть			

Порядок применения ондансетрона при рвоте, индуцированной противоопухолевыми препаратами, представлен в таблице 9.

Таблица 9 — Рекомендуемые режимы применения 5-НТ₃-антагонистов при цитостатической рвоте

Препарат	Острая рвота		Отсроченная рвота	
	Доза, путь	Кратность	Доза, путь	Кратность
Ондансетрон	8 мг в/в; 12 мг внутрь	Однократно за 30 мин до начала химиотерапии	8 мг внутрь	3 раза в сут
Гранисетрон	1 мг в/в; 2 мг внутрь		1 мг внутрь	2 раза в сут
Трописетрон	5 мг в/в; 5 мг внутрь		—	—
Доласетрон	100 мг в/в; 200 мг внутрь		100 мг внутрь	1 раз в сут

Глюкокортикостероиды (метилпреднизолон, дексаметазон) при рвоте, вызванной химиопрепаратами с умеренно-высоким или низким эметогенным потенциалом, по эффективности превосходят метоклопрамид, прохлорперазин, дроперидол и домперидон. Изолированное применение кортикостероидов целесообразно в случае умеренно эметогенной химиотерапии. При рвоте, вызываемой высокоэметогенными химиопрепаратами, кортикостероиды малоэффективны, однако они повышают противорвотную активность и улучшают переносимость других антиэметиков, в частности, 5-НТ₃-антагонистов. Рекомендуемые дозы кортикостероидов представлены в таблице 10.

Таблица 10 — Рекомендуемые режимы применения глюкокортикостероидов при цитостатической рвоте

Препарат	Острая рвота		Отсроченная рвота	
	Доза, путь	Кратность	Доза, путь	Кратность
Метилпреднизолон	40—125 мг в/в	Однократно за 30 мин до начала химиотерапии	4 мг внутрь	3 раза в сут
Дексаметазон	8—20 мг в/в или внутри		4 мг внутрь	2 раза в сут
			8 мг внутрь	1 раз в сут

Селективные антагонисты рецепторов субстанции Р/нейрокинина-1 (NK_1) являются новой группой препаратов с наивысшим терапевтическим индексом при рвоте, вызванной химиотерапевтическими средствами. Селективный высокоаффинный антагонист рецепторов субстанции Р/нейрокинина-1 (NK_1) апрепитант (эменд) имеет низкую аффинность или не взаимодействует с рецепторами, включая рецепторы кортикостероидов, серотониновые (5-HT_3), дофаминовые, которые являются мишенями лекарственных средств, применяющихся для лечения тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией. Апрепитант предупреждает развитие рвоты, вызванной химиотерапевтическими препаратами, вследствие своего центрального действия.

Препарат выпускается в желатиновых капсулах, его биодоступность составляет 60—65 %, не зависит от приема пищи, максимальная концентрация в плазме наблюдается через 4 ч, период полувыведения составляет 9—13 ч. Апрепитант метаболизируется в печени и элиминируется с калом (85 %) и мочой (5 %). Исследования на животных и у человека с использованием метода позитронно-эмиссионной томографии показали, что апрепитант проходит через гематоэнцефалический барьер и связывается с мозговыми NK_1 -рецепторами. Фармакокинетика препарата не зависит от пола, расы или возраста, не требуется коррекция дозы у лиц пожилого возраста, а также при почечной или умеренно выраженной печеночной недостаточности. Фармакокинетика у лиц моложе 18 лет не изучена. В комбинации с апрепитантом доза дексаметазона должна быть уменьшена приблизительно на 50 %.

Апрепитант усиливает противорвотную активность ондансетрона и дексаметазона. Препарат противопоказан при гиперчувствительности к нему, тяжелой печеночной недостаточности (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью); одновременном применении пимозиды, терфенадина, астемизола и цизаприда. Препарат назначают внутрь (независимо от приема пищи), в течение 3 дней в комбинации с глюкокортикоидами и антагонистами 5-HT_3 -рецепторов. Рекомендуемая доза: 125 мг за 1 ч до приема химиотерапевтических препаратов в 1-й день и 80 мг 1 раз в сутки утром во 2 и 3-й дни. К недостаткам апрепитанта относится высокая стоимость, которая, в расчёте на 1 терапевтическую дозу, в 2—3 раза превышает стоимость 5-HT_3 -антагонистов.

Среди изученных в онкологической практике антиэметиков — *производных фенотиазина* (прохлорперазин, тиэтилперазин, перфеназин и др.) — наиболее эффективным при рвоте, вызванной цитостатиками с умеренным эметогенным потенциалом, является прохлорперазин. Другие производные фенотиазина — трифтазин, аминазин, триэтилперазин — проявляют более низкую эффективность. Побочное действие препаратов (повышенная утомляемость, сонливость, сухость во рту, экстрапирамидные нарушения) проявляются часто.

Лучшей переносимостью отличается домперидон — препарат из группы *бутирофенонов*, слабо проникающий через гематоэнцефалический барьер. Противорвотная активность домперидона при лечении химиопрепаратами с умеренным эметогенным потенциалом может достигать 100 %. В дозах порядка 40 мг в/в 4 раза в сутки препарат в 30 % случаев подавляет и рвотное действие высокоэметогенных цитостатиков. Однако при таком режиме применения проявляются выраженные побочные эффекты домперидона: головная боль, сухость во рту, спазмы гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, запоры, кожный зуд, сонливость, экстрапирамидные расстройства. Имеются данные о том, что эффективность домперидона повышается при его применении совместно с кортикостероидами; однако переносимость его в этом случае не улучшается.

Из дофаминоблокаторов — *производных бензамида* в качестве средств борьбы с «цитостатическим» эметическим синдромом известны метоклопрамид (церукал, реглан), ализаприд, а также отечественные препараты диметпрамид и диксафен. В онкологической практике наиболее изучен метоклопрамид. Профилактическое введение препарата в дозе 1—3 мг/кг 4—6 раз в сутки пациентам, леченым циклофосфаном, предупреждает рвоту в 30—60 % случаев, а при назначении химиопрепаратов более низкого эметогенного потенциала — в 80—100 % случаев. При таком использовании метоклопрамида часто отмечаются побочные эффекты, характерные и для других дофаминоблокаторов — экстрапирамидные нарушения, сонливость, слабость, отёки, артериальная гипертензия, диарея, спастические боли в животе. Поэтому в настоящее время метоклопрамид рекомендуется для использования в пероральной форме (при рвоте, индуцированной «среднеэметогенными» цитостатиками, и при отсроченной рвоте). В этом случае его побочные эффекты наблюдаются крайне редко. Рекомендуемые дозы антиэметиков с низким терапевтическим индексом представлены в таблице 11.

Таблица 11 — Рекомендуемые режимы применения антиэметиков с низким терапевтическим индексом при цитостатической рвоте

Препарат	Острая рвота		Отсроченная рвота	
	Доза, путь	Кратность	Доза, путь	Кратность
Метоклопрамид	200—300 мг в/в	Перед началом химиотерапии и повторно через 2 ч	10—20 мг внутри	2—4 раза в сут
Прохлорперазин	10—30 мг в/в; 10—20 мг внутри	Каждые 3—4 ч в день химиотерапии	10—20 мг внутри	3—4 раза в сут
Дроперидол	0,5—1,0 мг в/в или в/м	4—6 раз в день химиотерапии	—	—
Домперидон	0,5—1,0 мг в/в (суточная доза)	Перед началом химиотерапии и повторно через 4 ч	10—20 мг внутри	3—4 раза в сут

Противорвотная активность метоклопрамида возрастает, а переносимость улучшается при его совместном применении с кортикостероидами. По эффективности такие комбинации приближаются к изолированно назначаемым антагонистам 5-НТ₃-серотониновых рецепторов, тогда как последние значительно дороже (таблица 12).

«Вспомогательные» антиэметики — бензодиазепины и противогистаминные препараты, обладающие слабой противорвотной активностью, но оказывающие выраженное анксиолитическое действие, являются полезным дополнением к противорвотным средствам, представленным выше. Однако их использование представляется оправданным лишь в стационаре, в частности, при лекарственном сопровождении противоопухолевой химиотерапии.

Таблица 12 — Ориентировочная относительная стоимость средних терапевтических доз противорвотных средств (за единицу принята стоимость дексаметазона)

Препарат	Доза, мг	Относительная стоимость
Дексаметазон	12	1
Метоклопрамид	40	7
Доласетрон	100	100
Ондансетрон	16	150
Гранисетрон	2	180
Апрепитант	125	248

5.6. Порядок применения медикаментозных средств профилактики ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ

5.6.1. Порядок действий до контакта с токсикантом

5.6.1.1. Лицам, в плановом порядке привлекаемым к работам, сопряжённым с повышенным риском воздействия ОВ алкилирующего действия, а также пациентам в период подготовки к применению лекарственных средств с алкилирующим механизмом действия в режиме миелоабляции, назначают внутрь панангин (по 3 таблетки 3 раза в день) или никотинамид (по 100—150 мг 3 раза в день), после еды.

5.6.1.2. Пациентам в период подготовки к применению ифосфамида или циклофосфана в режиме миелоабляции назначают препараты L-карнитина (карнитен, элькар, карнитон) внутрь, за 30 мин до еды, в суточной дозе, соответствующей 6—8 г L-карнитина. При невозможности перорального приёма назначают препараты L-карнитина для в/м или в/в введения в суточной дозе 200 мг/кг. При отсутствии препаратов L-карнитина таким пациентам назначают препарат месна (в/в медленно в дозе 240 мг/м² или 20 % от дозы алкилирующего лекарственного средства, одновременно с ним).

5.6.1.3. Лицам, в экстренном порядке привлекаемым к работам, сопряжённым с повышенным риском воздействия ипритов, за 1—3 ч до предполагаемого контакта с ОВ назначают внутрь дексаметазон (6—8 мг), либо метилпреднизолон (40 мг), либо преднизолон (40 мг). При отсутствии глюкокортикостероидных препаратов, назначают один из селективных ингибиторов циклооксигеназы 2-го типа (сулиндак, этодолак, диклофенак, мелоксикам или целекоксиб) в высших разовых дозах, указанных в таблице 6.

5.6.1.4. Пациентам за 1—3 ч до начала миелоабляционной цитостатической терапии с использованием алкилирующих лекарственных средств назначают внутрь дексаметазон (6—8 мг), либо метилпреднизолон (40 мг), либо преднизолон (40 мг). За 0,5 ч до введения алкилирующих лекарственных средств назначают 5-НТ₃-антагонисты (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон или доласетрон) в дозах, рекомендуемых для применения при острой рвоте (таблица 9), либо метоклопрамид внутрь в дозе 300 мг, либо апрепитант внутрь в дозе 125 мг. При отсутствии 5-НТ₃-антагонистов, метоклопрамида или апрепитанта допустимо применение противорвотных средств — производных фенотиазина, бутирофенона, либо препаратов бензодиазепинового ряда или противогистаминных средств.

5.6.2. Порядок действий после контакта с токсикантом

5.6.2.1. В кратчайшие сроки после воздействия алкилирующих ОВ пострадавшим повторно назначают противовоспалительные средства согласно подпункту 5.6.1.3. Одновременно назначают 5-НТ₃-антагонисты (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон или доласетрон) в дозах, рекомендуемых для применения при отсроченной рвоте (таблица 9), либо метоклопрамид внутрь в дозе 300 мг, либо апрепитант внутрь в дозе 125 мг. Продолжают назначение панангина (по 3 таблетки 3 раза в день) или никотинамида (по 100—150 мг 3 раза в день), после еды.

5.6.2.2. В кратчайшие сроки после окончания сеанса миелоабляционной цитостатической терапии пациентам назначают 5-НТ₃-антагонисты (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, доласетрон) в дозах, рекомендуемых для применения при отсроченной рвоте (таблица 9), либо метоклопрамид внутрь в дозе 300 мг, либо апрепитант внутрь в дозе 125 мг. Кроме того, назначают глюкокортикостероидные препараты в дозах, рекомендуемых при отсроченной рвоте (таблица 10). Продолжают назначение панангина (по 3 таблетки 3 раза в день) или никотинамида (по 100—150 мг 3 раза в день), после еды.

Библиография

- 1 Белевитин, А.Б. Медицинское обеспечение работ в районах затопления химического оружия / А. Б. Белевитин, В. В. Вальский, А. Н. Гребенюк, А. В. Носов. — СПб.: Ъ, 2009. — 96 с.
- 2 Вайль, С. С. Патологическая анатомия поражений, вызываемых отравляющими веществами / С. С. Вайль. — М., 1958.
- 3 Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник / С. А. Куценко [и др.] ; под ред. С. А. Куценко. — СПб.: Фолиант, 2004. — 528 с.
- 4 Инструкция по этапному лечению поражённых с боевой терапевтической патологией / Утв. Начальником ЦВМУ МО СССР. — М., 1983. — 98 с.
- 5 Козлов, Н. Б. Аммиак, его обмен и роль в патологии / Н. Б. Козлов. — М.: Медицина, 1971. — 127 с.
- 6 Косенко, Е. А. Клеточные механизмы токсичности аммиака / Е. А. Косенко, Ю. Г. Каминский. — М.: Издательство ЛКИ, 2008. — 288 с.
- 7 Легеза, В. И. Эметический синдром / В. И. Легеза, И. Ш. Галеев, А. Б. Селезнёв. — СПб.: Фолиант, 2005. — 144 с.
- 8 Лужников, Е. А. Детоксикационная терапия / Е. А. Лужников, Ю. С. Гольдфарб, С. Г. Мусселиус. — СПб.: Лань, 2000. — 191 с.
- 9 Лужников, Е. А. Клиническая токсикология / Е. А. Лужников. — М.: Медицина, 1994. — 256 с.
- 10 Лужников, Е. А. Неотложные состояния при острых отравлениях (диагностика, клиника, лечение) / Е. А. Лужников, Ю. Н. Остапенко, Г. Н. Суходолова. — М.: Медпрактика-М, 2001. — 220 с.
- 11 Неотложная помощь при острых отравлениях (справочник по токсикологии) / Под ред. С. Н. Голикова. М.: Медицина, 1978. — 312 с.
- 12 Росс, У. Биологические алкилирующие вещества. Химия и пути поиска соединений с избирательной токсичностью / У. Росс. — М.: Медицина, 1964. — 260 с.
- 13 Руководство по токсикологии отравляющих веществ / Под ред. А. И. Черкеса, Н. И. Луганского, П. В. Родионова. — Киев: Здоровье, 1964. — 464 с.
- 14 Саватеев, Н. В. Характеристика токсического действия веществ, представляющих опасность при разрушении промышленных объектов / Н. В. Саватеев, С. А. Куценко. — Л.: Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 1982. — 46 с.
- 15 Савицкий, Н. Н. Частная патология и терапия поражений боевыми отравляющими веществами : руководство для врачей / Н. Н. Савицкий. — М., Л.: Медгиз, 1939. — 288 с.
- 16 Уголев, А. М. Естественные технологии биологических систем / А. М. Уголев. — Л.: Наука, 1987. — 317 с.
- 17 Указания по военной токсикологии / Утв. Начальником ГВМУ — Начальником медицинской службы ВС РФ. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГВКГ им. Н. Н. Бурденко, 2000. — 300 с.
- 18 Франке, З., Химия отравляющих веществ. В 2 т. Т. 1. / З. Франке ; пер. с нем. — М.: Химия, 1973. — 438 с.

- 19 Шендеров, Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. В 3 т. Т. 3. Пробиотики и функциональное питание / Б. А. Шендеров. — М.: Грантъ, 2001. — 286 с.
- 20 Эдере, Ш. Химическое оружие и его токсическое действие / Ш. Эдере, М. Истэн. — М.: Гос. воен. изд-во Наркомата обороны СССР, 1938. — 510 с.
- 21 Alexander, S. F. Medical report of the Bari harbor mustard casualties / S. F. Alexander // *Military surgeon*. — 1947. — Vol. 101, No. 1. — P. 1—17.
- 22 Amitai, G. Bifunctional compounds eliciting anti-inflammatory and anti-cholinesterase activity as potential treatment of nerve and blister chemical agents poisoning / G. Amitai [et al.] // *J. Appl. Toxicol.* — 2006. — Vol. 26, No. 1. — P. 81—87.
- 23 Balali-Mood, M. The pharmacology, toxicology, and medical treatment of sulfur mustard poisoning / M. Balali-Mood, M. Hefazi // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 19. — P. 297—315.
- 24 Barron, E. S. G. The effect of nitrogen mustard on enzymes and tissue metabolism. II. The effect on tissue metabolism / E. S. G. Barron, G. R. Bartlett, Z. B. Miller [et al.] // *J. Exp. Med.* — 1948. — Vol. 87. — P. 503—519.
- 25 Blijlevens, N. M. Measuring mucosal damage induced by cytotoxic therapy / N. M. Blijlevens, B. van't Land, J. P. Donnelly [et al.] // *Support Care Cancer*. — 2004. — Vol. 12, No. 4. — P. 227—233.
- 26 Clifford, P. Intensive nitrogen mustard therapy with abdominal aortic occlusion in nasopharyngeal carcinoma / P. Clifford, B. V. Bhardwaj, L. R. Whittaker // *Brit. J. Cancer*. — 1965. — Vol. 19, No. 1. — P. 51—71.
- 27 Evangeliou, A. Carnitine metabolism and deficit – when supplementation is necessary? / A. Evangeliou, D. Vlassopoulos // *Curr. Pharm. Biotechnol.* — 2003. — Vol. 4. — P. 211—219.
- 28 Feyer, P. Konsensuspapier zur antiemetischen Therapie / P. Feyer // *Focus Onkologie*. — 2000. — Bd 5. — S. 44—47.
- 29 Ferrari, A. Headache treatment before and after the consultation of a specialized center: a pharmacoepidemiology study / A. Ferrari, G. Pasciullo, G. Savino [et al.] // *Headache*. — 2004. — Vol. 24. — P. 356—360.
- 30 Fortin, G. L-Carnitine, a diet component and organic cation transporter OCTN ligand, displays immunosuppressive properties and abrogates intestinal inflammation / G. Fortin, K. Yurchenko, C. Collette [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2009. — Vol. 156, No. 1. — P. 161—171.
- 31 Geraci, M. J. Mustard gas: imminent danger or eminent threat? / M. J. Geraci // *Ann. Pharmacother.* — 2008. — Vol. 42, No. 2. — P. 237—246.
- 32 Harper, P. Pharmacokinetics of intravenous and oral bolus doses of L-carnitine in healthy subjects / P. Harper, C. E. Elwin, G. Cederblad // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1988. — Vol. 35. — P. 555—562.
- 33 De Jonge M. E. High exposures to bioactivated cyclophosphamide are related to the occurrence of veno-occlusive disease of the liver following high-dose chemotherapy / M. E. De Jonge, A. D. R. Huitema, J. H. Beijnen, S. Rodenhuis // *Brit. J. Cancer*. — 2006. — Vol. 94. — P. 1226—1230.

- 34 Kehe, K. Medical aspects of sulfur mustard / K. Kehe, L. Szinicz // *Toxicology*. — 2005. — Vol. 214, No. 3. — P. 198—209.
- 35 Kehe, K. Sulfur mustard research – strategies for the development of improved medical therapy / K. Kehe, F. Balszuweit, J. Emmler [et al.] // *Eplasty*. — 2008. — Vol. 8. — P. 32—38.
- 36 Li, B. The effect of enteral carnitine administration in humans / B. Li, M. Lloyd, H. Gudjonsson [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1992. — Vol. 55. — P. 838—845.
- 37 Lorch, A. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group / A. Lorch, C. Kollmannsberger, J. T. Hartmann [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 2778—2784.
- 38 Newmark, J. Liquid sulfur mustard exposure / J. Newmark, J. M. Langer, B. Capacio [et al.] // *Mil. Med.* — 2007. — Vol. 172, No. 2. — P. 196—198.
- 39 Schäfer, T. V. Cyclophosphamide-induced leakage of gastrointestinal ammonia into the common bloodstream in rats / T. V. Schäfer, J. J. Ivnitsky, V. L. Rejniuk // *Drug. Chem. Toxicol.* — 2011. — Vol. 34, No. 1. — P. 25—31.
- 40 Sinclair, D. C. The clinical features of mustard-gas poisoning in man / D. C. Sinclair // *Brit. Med. J.* — 1948. — No. 8. — P. 290—294.
- 41 Sinclair, D. C. Disability produced by exposure of skin to mustard-gas vapour / D. C. Sinclair // *Brit. Med. J.* — 1950. — No. 2. — P. 346—349.
- 42 Veccheit, L. Influence of L-carnitine administration on maximal physical exercise / L. Veccheit, F. Di Lisa, G. Pieralisi [et al.] // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* — 1990. — Vol. 61. — P. 486—490.
- 43 Vijayaraghavan, R. Comparative evaluation of some flavonoids and tocopherol acetate against the systemic toxicity induced by sulphur mustard / R. Vijayaraghavan, A. Gautam, M. Sharma [et al.] // *Indian J. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 40, No. 3. — P. 114—120.
- 44 Xiao, W. H., Bennett G.J. Chemotherapy-evoked neuropathic pain: abnormal spontaneous discharge in A-fiber and C-fiber primary afferent neurons and its suppression by acetyl carnitine / W. H. Xiao, G. J. Bennett // *Pain*. — 2008. — Vol. 135, No. 3. — P. 262—270.

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации

(наименование министерства)

Федеральное медико-биологическое агентство

(наименование организации)

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»

(наименование учреждения (предприятия)-разработчика документа)

Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации
Группа 12. Требования к профилактике заболеваний, защите здоровья населения
от повреждающих факторов, охране репродуктивного здоровья и оказанию
медико-социальной помощи
(система стандартизации)

**Методические рекомендации
по медикаментозной профилактике ранних проявлений
острого резорбтивного действия алкилирующих веществ
ФМБА России Р. ____ . ____ -2011**

(Шифр документа - регистрационный номер проставляется в ФМБА России)

Заместитель директора д. м. н.

Е. Ю. Бонитенко

(директор, заместитель директора учреждения –разработчика документа)

Ученый секретарь, к.б.н.

И.А. Шабунова

(заместитель директора, ученый секретарь) учреждения –разработчика документа)

Заведующий лабораторией № 8 д. м. н.

В. А. Кашуро

(заведующий отделом –разработчика документа)

Главный метролог

И.В. Александрова

(главный метролог, ответственный за стандартизацию)

Исполнители:

Научный руководитель — ведущий научный сотрудник
доктор медицинских наук профессор

Ю. Ю. Ивницкий

Ответственный исполнитель —
кандидат медицинских наук

Т. В. Шефер

