



УКРАЇНА

(19) UA (11) 53015 (13) A

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ОТРУЄНЬ ГЕРБИЦИДАМИ ГРУПИ СИМТРИАЗИНУ**

1

2

(21) 2002010798

(22) 31 01 2002

(24) 15 01 2003

(46) 15 01 2003, Бюл. № 1, 2003 р.

(72) Мороз Василь Максимович, Липницький Тарас Миколайович, Козловський Вадим Олексійович, Сорока Іван Миколайович, Гаврилюк Апла Олександрівна

(73) ВІННИЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ МІ ПИРОГОВА

(57) Спосіб профілактики та лікування отруєнь гербицидами групи симтриазину, що включає ком-

плексну детоксикаційну терапію, який **відрізняється** тим, що хворому здійснюють внутрішньовенозні інфузії 0,1 % розчину атропіну сульфату в індивідуально підібраній дозі кожних 2 - 2,5 години до нормалізації ритму серця та усунення бронхоспастичного синдрому, а також призначають внутрішньовенозні краплинні інфузії ацетилцистеїну в дозі 300 мг/доб або в таблетках по 600 мг 2 рази в день, а профілактику отруєнь здійснюють ацетилцистеїном в таблетках по 600 - 1200 мг на добу

Винахід належить до медицини, а саме до токсиколопії, і стосується дослідження патогенезу гострих та хронічних отруєнь пестицидами, їх профілактики та способів лікування

В загальній структурі професійних захворювань працівників сільського господарства питома вага гострих отруєнь пестицидами складає 4,4%. Збільшується частота групових отруєнь, пов'язаних з впливом на робітників залишкових кількостей гербицидів на сільськогосподарських ділянках, які раніше ними оброблялись. Крім того, нерідко зустрічаються випадки отруєння пестицидами в побуті та на підприємствах, які їх виробляють. Гострі отруєння проявляються загальнотоксичними явищами, болем в ділянці серця, брадикардією, значним зниженням артеріального тиску, задишкою. Патогенез кардіотоксичних пошкоджень пов'язують з його антагонізмом по відношенню до фолієвої кислоти, тобто тіазінові гербициди блокують депідріфолпатредуктазу. В літературі описані лише поодинокі смертельні випадки отруєння симозіном (випадкове та суїцидальне пероральне отруєння), але гербициди групи симтриазину мають властивість накопичуватись в організмі, що проявляється симптомами враження серця та нервової системи. Оскільки патогенез кардіотоксичних пошкоджень та порушення функцій нервової системи недостатньо вивчені, невідкладна допомога при гострих та хронічних отруєннях базується на загальних принципах детоксикаційної терапії.

Відомий спосіб лікування гострих отруєнь пестицидами групи симтриазину (А В Коваленко, В В Святославова «О токсичности гербицида симазина»// Гигиена труда и проф заболевания - 1968 -№ 5 - С 54-56) заключається в тому, що при наявності серцевої недостатності та при порушенні ритму серця хворим призначають серцеві глікозиди та антиаритмічні препарати в залежності від клініко-патогенетичної форми порушення ритму серця, а також лікарські засоби, які покращують метаболічні процеси в клітинах міокарду (кокарбоксілазу, панангін, рибоксин та ін.) При порушенні вентиляційної функції легенів проводять оксигенотерапію та інфузії аналептичних засобів (коразолу, кардіаміну), а при наявності бронхоспастичного синдрому - кортикостероїдних гормонів та еуфіліну. Недоліком способу слід вважати те, що лікування по суті є симптоматичним і не включає фармакологічні засоби патогенетичної терапії, оскільки механізми порушення ритму серця та серцевої недостатності залишаються не з'ясованими.

В основу винаходу «Спосіб профілактики та лікування отруєнь гербицидами групи симтриазину» поставлене завдання шляхом застосування фармакологічних засобів, які безпосередньо впливають на патогенетичні механізми кардіотоксичних пошкоджень, підвищити ефективність лікування порушень серцевого ритму та інотропної функції міокарду, а також вентиляційної функції легенів,

(19) UA (11) 53015 (13) A

викликаних отруєнням

Це досягається тим, що в способі профілактики та лікування отруєнь гербіцидами групи симтриазину, який включає комплексну детоксикаційну терапію, згідно з винаходом, хворому здійснюють внутрішньовенозні інфузії 0,1% розчину атропіну сульфату в індивідуально підбраній дозі через кожних 2 - 2,5 години до нормалізації ритму серця та усунення бронхоспа стичного синдрому, а також призначають внутрішньовенозні краплинні інфузії ацетилцистеїну в дозі 300мг/доб або в таблетках по 600мг 2 рази в день, а профілактику отруєнь здійснюють ацетилцистеїном в таблетках по 600 - 1200мг на добу

На підставі результатів експериментального дослідження патогенезу кардіотоксичних пошкоджень та ураження функції органів дихання нами встановлено, що токсичні дози симазину у лабораторних щурів активують M2-холінорецептори вегетативної нервової системи та внутрішніх органів. В летальних дозах симазин викликає повну атріовентрикулярну блокаду серця та появу політопної екстрасистолічної аритмії серця. Токсичні ефекти симазину, які проявляються атріовентрикулярними блокадами, корегуються антагоністами ацетилхолінових рецепторів (атропіном, скополаміном та ін). Внутрішньовенна інфузія розчину сульфату атропіну перед введенням токсичної дози симазину попереджує появу атріовентрикулярних та синоатриальних блокад, а також порушення вентиляційної функції легень. Але введений на фоні зареєстрованих аритмій серця атропін не проявляє антиаритмічну активність. В деяких випадках інфузія розчину сульфату атропіну проявлялись навіть прогресуючим перебігом шлуночкових аритмій серця, що свідчить про наявність іншого патогенетичного механізму формування джерел аритмогенезу.

В результаті багаточисельних експериментальних досліджень нами встановлено, що симазин блокує пуринергічні рецептори серця, активує аденилатциклазу, а відповідно, і кальцієві канали протоплазматичних мембран та саркоплазматичного ретикулому кардіоміоцитів. Внаслідок збільшення інтрацелюлярної концентрації іонів кальцію підвищується електрична активність ектопічних центрів, що проявляється формуванням вогнищ аномального автоматизму. Отже, експериментальні дослідження свідчать, що в основі патогенезу шлуночкових аритмій серця при інтоксикації симазином лежить блокада пуринергічних рецепторів. Безперечним доказом наявності блокади пуринергічних рецепторів в механізмі виникнення аритмій серця слід вважати відсутність атріовентрикулярних блокад при внутрішньовенному болюсному введенні розчину АТФ на фоні інтоксикації симазином. З метою зменшення токсичного впливу симазину на пуринергічні рецептори нами проведеш експериментальні дослідження ефективності ацетилцистеїну при лікуванні гострих отруєнь з політопною шлуночковою екстрасистолією. Встановлено, що при внутрішньовенному введенні ацетилцистеїну в дозі 100мг/кг кількість екстрасистол зменшувалась в 3 - 5 разів, а профілактичне застосування ацетилцистеїну в такій же дозі дозволяє вводити щурам п'ять смертельних доз си-

мазину без загибелі тварин (LD_{50} для симазину при внутрішньовенному введенні - 250мг/кг)

Таким чином, основу патогенетичної терапії отруєнь симазином складає застосування блокаторів M2-холінорецепторів для нормалізації синоатриальної та атріовентрикулярної провідності, а також внутрішньовенне або пероральне введення ацетилцистеїну з метою зменшення токсичного впливу симазину на пуринергічні рецептори. Ефективним методом профілактики гострих та хронічних отруєнь симазином є застосування ацетилцистеїну в раціональних дозах.

Для цього при гострому отруєнні пестицидами групи симтриазину, крім комплексної дезінтоксикаційної терапії, хворим призначають холіноблокатори, які зменшують негативні ваготропні ефекти токсичних доз пестицидів. Холінолітичні ефекти атропіну проявляються збільшенням частоти серцевих скорочень, прискоренням синоатриальної та атріовентрикулярної провідності. Атропін також усуває бронхоспастичний синдром та збільшує об'єм дихання. Одночасно призначають ацетилцистеїн внутрішньовенно в загальній дозі до 300мг/кг протягом першої доби лікування. Індивідуальна доза препарату та тривалість лікування вибираються в залежності від важкості інтоксикації та ступеня ураження серцево-судинної системи.

Спосіб виконується таким чином. Після ідентифікації отруєння при наявності брадикардії, синоатриальних або атріовентрикулярних блокад хворому призначають внутрішньовенні інфузії 0,1% розчину атропіну сульфату в індивідуальній дозі (1 - 3мл) в залежності від ступеня брадикардії та наявності блокад серця. Дозу препарату збільшують при поверхневому та рідкому диханні, а також при наявності клінічних ознак бронхоспастичного синдрому. Інфузії препарату повторюють кожних 2 - 2,5 години, змінюючи дозу в залежності від терапевтичного ефекту, добиваючись нормалізації частоти серцевих скорочень, повного усунення блокад серця та покращення вентиляційної функції легень. Тривалість лікування та добова кількість внутрішньовенних інфузій атропіну залежать від важкості отруєння та реакції організму на лікування.

Одночасно призначають краплинні внутрішньовенні інфузії 2мл 20% розчину ацетилцистеїну в 200мл 0,9% розчину хлориду натрію або шипучі таблетки АЦЦ-ЛОНГ по 600мг 2 - 3 рази в день.

Приклад. Хвора Д., 50 років, поступила в реанімаційне відділення лікарні після роботи на бурякової плантації, яку напередодні обробляли пестицидами. Хвора скаржилась на головний біль, періодичне запаморочення голови, задишку, перебої в роботі серця, загальну слабкість, нудоту, болю в епігастральній ділянці. Пульс 46 за хвилину, аритмічний. АТ = 85/45мм рт.ст. Тони серця ослаблені, над верхівкою серця вислуховується систолічний шум, екстрасистолічна аритмія 1-ї градації за Лауном. Частота дихання - 28 за хв. Над легеньми вислуховується везикулярне дихання та поодинокі сухі хрипи. Печінка виступає із-під реберної дуги на 3см, болюча. На ЕКГ зареєстрований вузловий ритм з частотою серцевих скорочень 40 за хвилину, рідкі екстрасистולי з лівого шлуночка серця,

ознаки дифузного ураження міокарду (зниження амплітуди зубця Т та депресія сегменту S-T)

Діагноз Отруєння симазином 2-го ступеня важкості. Токсична міокардіопатія, повна атриовентрикулярна блокада, СН 1-ї стадії. Бронхоспастичний синдром, ДН-1 ст. Токсичний гепатоз без клінічних ознак гепатоцелюлярної недостатності.

Хворий негайно розпочали інфузійну детоксикаційну терапію та інгаляцію киснем. В систему для внутрішньовенних інфузій мікродструмінєвим методом введено 1мл 0,1% розчину атропіну сульфату. Оскільки частота пульсу не змінилась, через 30хв повторили інфузію атропіну в такій же дозі. Окрім того, хвора випила 600мг ацетилцистеїну (АЦЦ-ЛОНГ), розчиненого в 150мл води. Через 40хв після остатнього введення атропіну стан хворої покращився: пульс 62 за хв, ритмічний, АТ = 95/50мм рт ст., частота дихання -20 за хв, сухі

хрипи не вислуховувались. Виділилось 140 мл світло-коричневої сечі. На ЕКГ зареєстрований правильний синусовий ритм з частотою 60 за хв, форма шлуночкових комплексів не змінилась. Протягом доби, крім детоксикаційної терапії, здійснено 5 внутрішньовенних інфузій 0,1% розчину атропіну сульфату по 0,5 - 1мл. На другий день лікування на ЕКГ зареєстрован синусовий ритм з частотою серцевих скорочень 70 за хв без порушення ритму та провідності, сегмент S-T на ізоелектричній лінії, зубець Т-слабопозитивний. В наступні дні стан хворої поступово покращувався, і через 8 днів хвора виписана з лікарні в задовільному стані.

Спосіб простий, доступний і може здійснюватись в любых умовах надання невідкладної допомоги.