

НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫЕ И НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ АНТИДОТНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Гладких В.Д., Беловолов А.Ю., Баландин Н.В.

ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, 141402 Московская обл., г. Химки

Вашиутинское шоссе, 11. Тел./факс: +7(495)789-65-55, e-mail: info@atompharm.ru

Резюме

Рассмотрены вопросы нормативно-правовой и научно-производственной базы состояния системы обеспечения антидотами медицинских формирований при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций. Обсуждаются нерешённые проблемы и возможные пути их решения.

Ключевые слова: *антидоты, резерв медицинского имущества, химическая безопасность, чрезвычайные ситуации.*

**REGULATORY LEGAL AND RESEARCH-AND-PRODUCTION ASPECTS OF THE
SITUATION OF ANTIDOTE PROVIDING IN RUSSIA FEDERATION**

Gladkich V.D., Belovolov A.Y., Balandin N.V.

*FSUE RPC «Pharmzashita» of FMBA of Russia, Moscow region, Khimki, Vashutinskoe shosse,
11.*

Abstract

There were considered the issues of normative-legal and scientific - production base of antidote provision for medical units during the liquidation of consequences of emergency situations. There are discussed the unsolved problems and possible ways of their solutions.

Keywords: *antidotes, reserve of medical property, chemical safety, emergency situations.*

В комплексе вредных факторов, негативно сказывающихся на здоровье человека в повседневной жизни и в условиях экстремальных ситуаций, одним из ведущих является химический фактор. Это обусловлено глобализацией химической опасности, характеризующей современный период развития мирового сообщества и Российской Федерации (РФ) в частности.

В сложившихся условиях обеспечение химической безопасности населения превращается в одно из важнейших направлений укрепления национальной безопасности государства.

Химическая безопасность РФ определяется состоянием готовности государства к предотвращению угроз химического характера, в том числе путем создания на всей территории государства условий для защиты населения и окружающей среды от негативного воздействия опасных химических факторов, – подчеркивается в «Основах государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности РФ на период до 2025 года и дальнейшую перспективу» [5].

Одной из составляющих концепции медицинского обеспечения химической безопасности является наличие научно-обоснованной системы антидотной терапии, включающей разработку, производство, оснащение медицинских формирований специфическими средствами фармакотерапии и оптимизацию стандартов медицинской помощи при различных нозологических формах острых химических отравлений [3].

Своевременно проводимой этиоспецифической (антидотной) терапии, направленной на выведение токсиканта из организма или на временную нейтрализацию его токсических эффектов, принадлежит ведущее место в системе оказания токсикологической помощи при острых отравлениях.

Главная задача применения антидотов заключается в спасении жизни и максимальном сохранении здоровья пострадавших острыми отравлениями, носящими случайный (бытовой, производственный) или преднамеренный характер, включая криминальное, террористическое использование токсичных веществ.

При острых отравлениях, характеризующихся формированием массовых санитарных потерь в короткие сроки, значение своевременного применения антидотов, повышающих эффективность проводимых лечебных мероприятий, сокращающих продолжительность лечения и в определенной степени уменьшающих общие затраты на медицинское обслуживание пораженных, возрастает [1].

При неоспоримости преимуществ использования антидотов в тактике лечения острых отравлений, существующее в РФ состояние обеспеченности медицинских организаций средствами антидотной терапии не соответствует современным реалиям химической опасности. Это обусловлено как нерешенными до настоящего времени вопросами нормативно-правового регулирования производства и обеспечения антидотами медицинских организаций, так и низким уровнем информированности практических врачей и организаторов здравоохранения по вопросам антидотной терапии острых отравлений.

Результаты мониторинга научных исследований свидетельствуют о том, что актуальность оптимизации системы оказания токсикологической помощи, и, в частности, антидотной терапии, признаётся во всём мире. В тоже время, практически всем государствам присущи общие нерешенные проблемы антидотного обеспечения, связанные с несогласованностью номенклатуры антидотов, порядком формирования их резерва и обеспечения медицинских организаций [3].

Наиболее авторитетным перечнем антидотов является перечень, рекомендованный экспертами Международной программой химической безопасности Всемирной организации здравоохранения (МПХБ ВОЗ), включающий 44 наименования. Международное медицинское сообщество стремится стандартизировать номенклатуру антидотов, которыми должны быть оснащены медицинские учреждения для лечения

химических поражений при чрезвычайных ситуациях (ЧС) химической природы и массовых бытовых отравлениях [2-4].

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

Во многих странах мира рекомендованы перечни антидотов для оснащения госпиталей скорой помощи и региональных/национальных токсикологических центров. Так, например, номенклатура антидотов, которыми должны быть оснащены медицинские организации США, включает от 24 до 31 наименования [1, 3, 9].

Перечень антидотов и других лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения острых отравлений в соответствии с приказом Минздрава РФ от 8 января 2002 г. № 9 «О мерах по совершенствованию организации токсикологической помощи населению Российской Федерации» включает 26 наименований (табл. 1). В перечень включен минимальный необходимый набор медикаментов, не исключающий возможности расширения списка.

Таблица 1 – Перечень антидотов и других лекарственных препаратов, рекомендованных к применению при острых отравлениях [7]

<i>Наименование препарата, форма выпуска</i>	
Атропин 0,1% в амп.	Метиленовый синий 1% в амп.
Аминостигмин 0,1% в амп.	Налоксон 0,4 мг в амп.
Анексат (флюмазенил) 0,5–1 мг в амп.	Натрия тиосульфат 30% в амп.
Амилнитрит 0,5 мг в амп.	Натрия нитрит 1% в амп.
Аскорбиновая кислота 5% в амп.	Оксимы (реактиваторы холинэстеразы)
Глюкагон 1мг в амп.	Пеницилламин (купренил) в табл.
Глюкоза 40% в амп.	Пиридоксина гидрохлорид (витамин В ₆) 5% в амп.
Ацетилцистеин (табл., порошок)	Сыворотка антитоксическая противозмеиная ЕД. в амп.
Десферал 500 мг в амп.	Тиамин бромид (витамин В ₁) 6% в амп.
Добутамин 250 мг во флак.	Унитиол 5% в амп.
Кальций-динатриевая соль ЭДТА 10% в амп.	Уголь активированный – суспензия, порошок
Кислород гипербарический	Цитохром «С» 0,25% в амп.
Липоевая кислота (легалон, карсил, силибинин) 0,5% в амп.	Этиловый спирт ректификат

С целью облегчения финансовой доступности средств антидотной терапии для медицинских организаций Распоряжением Правительства РФ от 11 ноября 2010 г. №1938-р [6] в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов включены антидоты (антитоксин яда гадюки обыкновенной, атропин, унитиол, ферроцин, калия йодид, пентацин, карбоксим, кислород, налоксон, натрия тиосульфат, пеницилламин, пиридоксин, ацизол, этанол) и лекарственные средства, используемые как при лечении острых отравлений, так и других заболеваний (аскорбиновая кислота, кальция глюконат, адеметионин, липоевая кислота, глюкоза в растворах, натрия гидрокарбонат в растворе для в/в введения, добутамин, глюкагон, бензилпенициллин, диазепам, протамина сульфат, дефериалокс, кальция фолинат).

Номенклатура антидотов, предназначенных для оказания медицинской помощи при ликвидации ЧС, определена приказом Минздрава России от 26 августа 2013 г. № 598 «Об утверждении положения о резерве медицинских ресурсов Министерства здравоохранения Российской Федерации для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций, его номенклатура и объема» (табл.2).

Таблица 2 – Номенклатура резерва антидотов Минздрава РФ для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций [8]

<i>Препараты в разделе перечня «Антидоты»</i>	<i>Препараты в других разделах перечня</i>
Ацизол (отравление окись углерода)	Атропин (отравление ФОС, ФОВ)
Карбоксим (отравление ФОС, ФОВ)	Ацетилцистеин (отравление галогенизированными углеводородами)
Налоксон (отравление опиатами)	Галантамин (отравление атропиноподобными веществами)
Натрия тиосульфат (отравление цианидами)	Пиридоксин (отравление гидразинами)
Пеликсим (отравление ФОС, ФОВ)	Активированный уголь (неспецифическая сорбция)
Пентацин (отравление радионуклидами)	
Унитиол (отравление мышьяком)	
Ферроцин (отравление таллием, радионуклидами)	

По срочности применения к группе «А» (незамедлительное применение в течение первых 30 мин после контакта с ядом) отнесены: атропин, карбоксим, натрия тиосульфат, налоксон, пеликсим, пиридоксин, галантамин, уголь активированный, ацизол, этанол; к группе «В» (применение в течение первых 2 час после отравления) - унитиол, ферроцин, пентацин, ацетилцистеин [1].

На сегодняшний день в России поставлено (или осуществляется постановка) на производство субстанций основных антидотов и их лекарственных форм.

Возобновление производства ранее разработанных в СССР, но не выпускаемых в настоящее время в РФ антидотов цианидов (амилнитрит, антициан), психодислептиков (аминостигмин), веществ раздражающего действия (фицилин), а также ряда инновационных антидотов (комплект «Алмаз», разработанный для оказания первой помощи при поражении веществами раздражающего действия; антидот цианидов на основе кобальтовой соли меркаптоуксусной и пировиноградной кислот; пентифин - антидот ФОС) и др. препаратов сталкивается с определёнными нормативно-правовыми (особенности сложившейся в последние годы системы регистрации фармацевтических субстанций и лекарственных форм препаратов) трудностями, а также отсутствием госзаказа на их поставки.

Данные, характеризующие состояние производства номенклатуры отечественных антидотов, предназначенных для оказания медицинской помощи при ликвидации ЧС, представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Состояние производственной базы антидотов в Российской Федерации

<i>Поражающие факторы</i>	<i>Антидоты</i>	<i>Наличие производства в РФ</i>
Фосфорорганические соединения	Атропина сульфат (амп. 0,1% -1 мл)	ОАО «Дальхимфарм» и др. предприятия.
	Карбоксим (амп.15% -1 мл)	ФГУП НПЦ «Фармзащита»
	Пеликсим (1 мл в шприц-тюбике)	ФГУП «Московский эндокринный завод»
Синильная кислота и её производные	Натрия тиосульфат (амп.30% -10 мл)	ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Семашко» и др. предприятия
Мышьяксодержащие соединения, ртуть	Унитиол (амп.5% - 5 мл)	ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Семашко» и др. предприятия
Тяжёлые металлы	Пентацин (амп. 5% - 5 мл)	ФГУП НПЦ «Фармзащита»
Таллий	Ферроцин (табл. по 0,5 г)	ФГУП НПЦ «Фармзащита»
Оксид углерода и продукты горения	Ацизол (амп.6% - 1 мл; капс.по 120 мг)	Амп.. - ФГБУ «Российский кардиологический НПК» по заказу «ОАО Нижфарм»; Капс. - ЗАО «Макиз-фарма»
Опиоиды	Налоксон (амп.0,04%)	ФГУП «Московский эндокринный

	- 1 мл)	завод»
Гидразин	Пиридоксина гидрохлорид (амп. 5% - 1 мл)	ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Семашко» и др. предприятия.
Фосгеноподобные соединения, глогенизированные углеводороды	Ацетилцистеин (порошок для раствора)	ОАО «Марбиофарм»
Холинолитические средства	Нивалин (амп.0,1% -1,0)	импортируется АО «Софарма», Болгария

Мониторинг доступности антидотов на фармацевтическом рынке нашей страны (отсутствуют амилнитрит, аминостигмин, десферал, 4-диметил-аминофенол, кальция динатрия-ЭДТА, метиленовый синий, натрия нитрит; имеются определённые проблемы с поставками активированного угля в форме порошка или суспензии для энтерального применения) и оснащённости ими медицинских организаций (в токсикологических центрах РФ, как правило, отсутствуют такие антидоты отечественного производства как карбоксим, ацизол, унитиол) свидетельствует о низком уровне обеспеченности средствами антидотной терапии, что во многом обусловлено несовершенством нормативно-правовой базы существующей системы антидотного обеспечения РФ [3].

Анализ мировых тенденций развития систем обеспечения медицинских организаций антидотами свидетельствует о перспективности использования смешанного (с элементами децентрализации на основе жесткого централизованного регулирования) подхода формирования стратегических запасов антидотов на случай ЧС. Экономически целесообразным является оснащение медицинских организаций средствами антидотной терапии с учетом дифференцированного подхода экстренности их применения, возможности доставки из мест хранения для обеспечения медицинских формирований в короткие сроки.

Запасы антидотов целесообразно создавать на территориальном (субъект РФ – республика, край, область и т.д.), местном (город, район и т.д.) и объектовом (объект, предприятие) уровне с учётом специфики потенциальной химической опасности и прогнозируемых санитарных потерь. При этом ориентировочные нормы создаваемого запаса антидотов необходимо рассчитывать с учетом прогнозируемых для ЧС санитарных потерь, структуры и сроков их формирования, порядка применения антидотов и их количества, необходимого для лечения одного пораженного.

Список антидотов, применяемых при острых отравлениях, постоянно пополняется как за счёт разработки новых, так и за счёт расширения показаний к использованию

известных фармакологических препаратов. В то же время, анализ состояния и перспектив развития антидотной терапии свидетельствует о том, что антидоты могут быть разработаны лишь для ограниченного количества химически опасных веществ:

- во-первых, разработка лечебных антидотов в отношении токсикантов, в основе механизма действия которых лежит альтерация биологических систем (например, денатурация макромолекул, разрушение биологических мембран) и образование прочных ковалентных связей с биомолекулами (например, действие алкилирующих агентов на белки и нуклеиновые кислоты) маловероятна;

- во-вторых, эффективность антидотов к токсикантам неспецифического действия (проявления токсичности которых опосредовано за счёт различных патогенетических механизмов), как правило, не достаточно выражена и не обеспечивают надлежащей защиты организма.

Работы по разработке и оценке эффективности новых антидотов ведутся во многих развитых государствах мира [1, 3]. Так, например, в США на протяжении десятилетий основные научные разработки средств антидотной терапии осуществляются в рамках программы по защите от химического и биологического оружия (Chemical Biological Defense Program – CBDP) на период до 2023 года. Характерной особенностью программы является долгосрочное планирование с корректировкой сроков (а в ряде случаев и приоритетов) выполняемых работ и перераспределением ассигнований.

Зарубежные перспективы совершенствования антидотов основываются, прежде всего, на достижениях в области биохимической и молекулярно-генетической токсикологии. Оптимизация средств антидотной терапии связана, в частности, с разработкой:

- лечебно-профилактических антидотов, нейтрализующих ФОС за счёт иммобилизации или каталитического расщепления в кровотоке до момента достижения ими биомишеней на основе иммуногенетических методов защиты (моноклональные и антиидиотипические антитела к токсиканту) и создания экзогенных ловушек токсиканта (на основе рекомбинантных форм бутирилхолинэстеразы человека, параоксаназы и пр.) -так называемых «биочистильщиков» - «nerve agent bioscavengers»);
- оксимных реактиваторов ацетилхолинэстеразы нового поколения (в ряду *моно* – и/или *бис*-четвертичных биспиридиновых соединений; α -оксоальдоксимов, содержащих некватернизованные аминогруппы и пр.);
- комбинированных антидотов для лечения поражённых ФОС на основе бифункциональных соединений, включающих в состав одной молекулы фрагменты реактиватора холинэстеразы и нестероидных противовоспалительных средств;

- новых профилактических антидотов на основе обратимых ингибиторов холинэстеразы, обладающих способностью воздействовать на различные нейрональные рецепторы и устранять явления постгипоксического дисбаланса гомеостаза;
- новых антидотов цианидов на основе дисульфидов, аминокинолинов, аминифенонов и пр.;
- технических средств применения антидотов, в том числе обеспечивающих регулируемое введение лекарственных средств.

На основании анализа состояния и перспектив развития системы антидотной терапии, с учётом произошедших качественных изменений сути химической опасности, ниже приведены приоритетные направления и задачи научных исследований по совершенствованию системы антидотной терапии в РФ [3].

К основным направлениям научных исследований по оптимизации системы антидотной терапии в РФ отнесены, в частности:

-проведение фундаментальных и поисковых исследований по теоретическим основам разработки антидотов токсичных химических веществ, исходя из современных данных о механизмах их токсического действия;

-изучение специфической антидотной активности и безопасности инновационных препаратов;

-исследование эффективности использования оригинальных лекарственных препаратов по новому назначению, в качестве средств лечения острых отравлений;

-разработка новых лекарственных форм имеющихся антидотов или их компонентов и совершенствование технических средств их применения;

-научное обоснование разработки способов стабилизации субстанций и лекарственных форм антидотов;

-разработка научных основ и критериев экспертной оценки эффективности антидотов в зависимости от механизмов их действия, продолжительности защитного эффекта, в сочетании с данными по частоте их применения с целью постоянного обновления номенклатуры антидотов, используемых при ликвидации ЧС химической природы, исключения устаревших и неэффективных антидотов и пополнения списка новыми высокоактивными препаратами;

-разработка научно-методических и организационно-правовых материалов по внедрению стандартов проведения доклинических, клинических исследований и производства лекарств, исходя из специфики применения антидотов специального назначения;

-разработку стандартов медицинской помощи при острых отравлениях и пр.

К приоритетным задачам научного обеспечения совершенствования системы антидотного обеспечения, на наш взгляд относятся:

1. Ближнесрочные перспективы в сфере решения задач связанных с регистрацией новых отечественных антидотов, разработанных к настоящему времени; получением разрешений на их медицинское применение и принятие на снабжение. Это относится, прежде всего, к антидотам цианидов, веществ раздражающего действия, психодислептиков, производство и закупка которых в настоящее время РФ не осуществляется.

2. Среднесрочные научные задачи связаны с разработкой и внедрением новых средств антидотной терапии на основе имеющегося экспериментально-технологического обоснования, которое в том или ином объеме выполнено научно-исследовательскими учреждениями РФ.

3. Долгосрочные перспективы связаны с разработкой и внедрением средств антидотной терапии и технических средств их применения на основе биотехнологических и генно-инженерных технологий.

Их реализация позволит качественно изменить состояние обеспеченности РФ средствами антидотной терапии и защищённости населения от поражающих факторов химической природы.

Литература.

1. Антидотная терапия отравлений высокотоксичными веществами в условиях чрезвычайных ситуаций: руководство для врачей /Под. ред. В.Д. Гладких, С.Х. Сарманаева, Ю.Н. Остапенко.- М.: ООО «Комментарий», 2014. – 271 с.
2. Всемирная Организация здравоохранения. Руководство по контролю за ядами / Всемирная Организация здравоохранения. Международная программа по химической безопасности. – М.: Медицина, 1998.- 113 с.
3. Концептуальные подходы к развитию системы антидотного обеспечения Российской Федерации/ под. ред. В.В. Уйба, В.Б. Назарова, В.Д. Гладких, - М.: ООО «Комментарий», 2013. – 300 с.
4. Медицинская токсикология: Национальное руководство /Под. ред. Е.А. Лужникова.- М.: ГЭОТАР–Медиа, 2012. – 928 с.
5. «Основы государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу» (утв. Президентом РФ 01.11.2013 № ПР-2573).

- 6.Перечень ЖНВЛП РФ на 2011 год (утв. распоряжением Правительства РФ от 11 ноября 2010 г. № 1938-Р)
- 7.Приказ Минздрава России 2002 г. № 9 «О мерах по совершенствованию организации токсикологической помощи населению РФ.
- 8.Приказ Минздрава России 2013 г. № 598 «Об утверждении положения о резерве медицинских ресурсов Министерства здравоохранения Российской Федерации для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций, его номенклатура и объёма».
9. Эленхорн М. Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека: Пер. с англ. Том 1.- М.: Медицина.- 2003. – 1004 с.