

**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**

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ
КОРРЕКЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ОТРАВЛЕНИЙ ВЕЩЕСТВАМИ
СУДОРОЖНОГО ДЕЙСТВИЯ**

Методические рекомендации

МР ФМБА России 12.08-18

Москва
2018

Предисловие

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

Директор – д.м.н. М.Б. Иванов,

заместитель директора – д.м.н., доцент В.Л. Рейнюк.

2. Исполнители:

д.м.н., проф. Петров А.Н., Войцехович К.О., к.х.н. Беспалов А.Я., к.м.н. Фомичев А.В., к.м.н. Великова В.Д., д.м.н. Гайкова О.Н., к.м.н. Зайцева М.А., д.м.н., проф. Ливанов Г.А., д.м.н., проф. Шестова Г.В., к.б.н. Лисицкий Д.С., к.б.н. Потапенко Е.Г., Георгианова Е.К., к.х.н. Горчакова Т.Л., к.б.н. Лянгинен Л.В., Мелехова А.С., к.б.н. Сизова К.В., Михайлова М.В., Бельская А.В., Бондаренко А.А.

3. В настоящем документе реализованы требования следующих законов Российской Федерации:

– от 21 декабря 1994 г. № 68-ФЗ «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера»;

– от 30 марта 1999 г. №52-ФЗ. «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»;

– от 31 мая 2001 г. № 73-ФЗ «О государственной судебно-экспертной деятельности в Российской Федерации»;

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

– от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

4. Утверждены и введены в действие Федеральным медико-биологическим агентством «28» февраля 2018 г.

5. Введены впервые.

Содержание

Предисловие.....	2
Введение.....	5
1 Область применения.....	7
2 Нормативные ссылки.....	8
3 Термины и определения.....	8
4 Обозначения и сокращения.....	9
5 Основные нормативные положения.....	10
5.1 Направления диагностики последствий отравлений веществами судорожного действия.....	10
5.1.1 Данные об осложнениях и последствиях острых отравлений, сопровождающихся судорожным синдромом.....	10
5.1.2 Основные направления диагностики последствий отравлений судорожными агентами.....	11
5.1.3 Экспериментальное выявление критериальных показателей для оценки последствий отравлений веществами судорожного действия.....	12
5.1.4 Заключение по разделу направления диагностики последствий отравлений веществами судорожного действия.....	13
5.2 Порядок применения лекарственных препаратов в схемах медикаментозной терапии нейротоксических проявлений, сформировавшихся в результате действия судорожных агентов.....	14
5.2.1 Использование лекарственных препаратов в зависимости от стадии интоксикации.....	14
5.2.2 Порядок применения лекарственных препаратов для купирования судорожных пароксизмов.....	15
5.2.3 Порядок применения лекарственных препаратов для предупреждения и лечения психоневрологических нарушений в соматогенной стадии отравлений судорожными агентами.....	18
5.2.4 Заключение по разделу порядок применения лекарственных препаратов в схемах медикаментозной терапии нейротоксических проявлений, сформировавшихся в результате действия судорожных агентов.....	21
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Перечень судорожных агентов, приоритетных с позиции клинической токсикологии и экстремальной медицины.....	23
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (обязательное) Рекомендуемые методы диагностики нейротоксических нарушений – последствий отравления судорожными агентами.....	29
ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное) Противосудорожные препараты, применяемые при эпилептических судорогах.....	39

ПРИЛОЖЕНИЕ Г (обязательное) Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения в схемах медикаментозной терапии отравлений веществами судорожного действия, зарегистрированных на территории Российской Федерации.....	41
Библиография.....	45

Введение

Настоящие рекомендации разработаны в рамках НИР «Обоснование и разработка методологии диагностики и фармакологической коррекции последствий отравлений веществами судорожного действия», шифр «Антитон».

Актуальность разработки определяется следующими обстоятельствами:

– широкой распространенностью патологических состояний, сопровождающихся судорогами – по данным различных авторов от 2 до 5% исследованных популяций людей испытывали в жизни однократный приступ судорог;

– большим количеством химических соединений из числа лекарственных средств, природных ядов, вредных факторов производства и окружающей среды, пестицидов, аварийных химически опасных веществ (АХОВ), отравляющих веществ (ОВ) и потенциальных средств химического терроризма, способных вызывать судороги (приложение А).

Экзогенные судороги ассоциируются с такими осложнениями как гипертермия, ацидоз, аноксическое повреждение головного мозга, увеличение риска аспирационной пневмонии, которые, естественно, отражаются на состоянии больных, перенёсших токсическое воздействие конвульсантов [1].

Долгосрочные проявления интоксикаций, сопровождающихся генерализованным судорожным синдромом или развитием эпилептического статуса (ЭС), при бытовых отравлениях, чрезвычайных ситуациях химической природы на сегодняшний день изучены явно недостаточно. В то же время выявленная профессиональная патология и отдалённые последствия отравлений фосфорорганическими отравляющими веществами (ФОВ) и несимметричным диметилгидразином (НДМГ) у работников химически опасных объектов свидетельствуют о неблагоприятном воздействии перенесённого судорожного синдрома на здоровье пострадавших [2]. Нарушения проявляются в виде длительно протекающих психоневрологических, психосоматических и нейровегетативных расстройств, имеющих в своей основе нейродегенеративные изменения в областях головного мозга, ответственных за формирование судорог.

Как правило, интоксикации конвульсантами, сопровождающиеся генерализованным судорожным синдромом в виде однократных или повторных приступов судорог или ЭС, соответствуют отравлениям тяжёлой или крайне тяжёлой степени. Помимо активного вмешательства с целью купирования судорожного синдрома, проведения urgentных мероприятий по поддержанию жизненно важных функций организма, не меньшее значение имеет использование эффективных диагностических, лечебных и корригирующих технологий на этапах восстановительного лечения и реабилитации пострадавших.

Настоящими методическими рекомендациями обосновываются направления клинической диагностики последствий отравлений веществами судорожного действия и определён порядок применения лекарственных препаратов для медикаментозной терапии токсических проявлений, сформировавшихся в результате действия судорожных агентов.

Особое внимание в рекомендациях уделяется вопросам методологии диагностики нейротоксических поражений и выбора средств их фармакологической коррекции в отношении веществ судорожного действия, способных приводить к групповым и массовым отравлениям в результате чрезвычайных ситуаций химической природы (химические аварии и вероятные террористические акты) и бытовых интоксикаций.

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель руководителя
Федерального медико-биологического
агентства



М.В. Забелин

« 28 » *августа* 2018 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

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ
КОРРЕКЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ОТРАВЛЕНИЙ ВЕЩЕСТВАМИ
СУДОРОЖНОГО ДЕЙСТВИЯ**

Методические рекомендации

МР ФМБА России *12.08-18*

1 Область применения

Настоящий документ распространяется на применение методов диагностики, порядок назначения и использования лекарственных средств, зарегистрированных в Российской Федерации, для терапии нейротоксических нарушений – последствий отравления судорожными агентами.

Документ устанавливает рекомендуемые методы диагностики, направленные на выявление нейротоксических нарушений, развившихся в результате перенесенного острого отравления конвульсантами, а также рекомендуемые схемы назначения лекарственных средств, зарегистрированных в Российской Федерации, для оказания медицинской помощи при отравлениях судорожными агентами.

Документ предназначен для научных сотрудников лабораторий и клинических отделов организаций ФМБА России, ведущих исследования в области разработки медицинских технологий профилактики, диагностики и лечения отравлений высокотоксичными химическими веществами, а также для специалистов, оказывающих медицинскую помощь больным с острыми химическими отравлениями в лечебно-профилактических учреждениях ФМБА России.

2 Нормативные ссылки

Настоящий документ разработан на основании рекомендаций и требований следующих нормативных правовых актов и нормативных документов:

– Распоряжение Правительства Российской Федерации от 21 августа 2006 г. № 1156-р «Об утверждении перечня организаций и перечня территорий, подлежащих обслуживанию ФМБА России».

– Приказ Минздрава России от 15 ноября 2012 г. №925н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми химическими отравлениями».

– Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 г. №1082н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при судорогах».

– Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 г. №1091н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи детям при судорогах».

– Приказ Минздрава России от 29 декабря 2012 г. №1705н «О порядке организации медицинской реабилитации».

П р и м е ч а н и е – При пользовании настоящими рекомендациями целесообразно проверить действия ссылочных нормативных документов в информационной системе общего пользования – на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет и по соответствующим ежемесячно издаваемым информационным указателям, опубликованным в текущем году.

3 Термины и определения

В настоящем документе применены следующие термины с соответствующими им определениями.

Судороги – непроизвольные приступообразные мышечные сокращения на фоне патологической синхронизированной активности группы нейронов вследствие болезней и интоксикаций нервной системы. Судороги классифицируются по форме и характеру. По форме выделяют: парциальные (локальные) судороги – в судороги вовлекаются отдельные группы мышц, сознание, как правило, сохранено; генерализованные судороги охватывают всё тело, сопровождаются потерей сознания. По характеру различают: тонические судороги – длительное сокращение мышц; клонические – следующие друг за другом краткие сокращения мышц; смешанные – клонико-тонические.

Эпилептический статус – одиночный судорожный приступ продолжительностью более 30 минут или многократные судороги без полного восстановления сознания между приступами (по мнению Хофмана эпилептический статус диагностируется при двух или более припадках без светлого промежутка и непрерывной судорожной активности более 15 минут).

Судорожный синдром – синдром, проявляющийся в виде тонических, клонических или клонико-тонических судорог и сопровождающих их патологических процессов: гипоксии, ишемии, расстройств водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, нарушений мозговой гемо- и ликвординамики.

4 Обозначения и сокращения

NMDA	–	N-метил-D-аспартат
АД	–	артериальное давление
АХОВ	–	аварийные химически опасные вещества
в/в	–	внутривенно
ГАМК	–	гамма-аминомасляная кислота
КИГ	–	кардиоинтервалография
КТ	–	компьютерная томография
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
НДМГ	–	несимметричный диметилгидразин
ОВ	–	отравляющие вещества
ПЭТ	–	позитронно-эмиссионная томография
СМАД	–	суточное мониторирование артериального давления
ФОВ	–	фосфорорганические отравляющие вещества
ФОС	–	фосфорорганические соединения
ЦНС	–	центральная нервная система
ЭС	–	эпилептический статус
ЭЭГ	–	электроэнцефалография

5 Основные нормативные положения

5.1 Направления диагностики последствий отравлений веществами судорожного действия

5.1.1 Данные об осложнениях и последствиях острых отравлений, сопровождающихся судорожным синдромом

Поражения ЦНС в соматогенной стадии острых отравлений нейротропными ядами представляют собой токсическую энцефалопатию в виде длительно и тяжело протекающих психоневрологических расстройств. Последствия экзогенных судорожных состояний у людей на сегодняшний день остаются малоизученными. Тем не менее, имеются отечественные и зарубежные наблюдения о неблагоприятном влиянии перенесённого судорожного синдрома на здоровье пострадавших [3].

– Известно, что в результате действия субсудорожных доз блокаторов ГАМК-зависимых хлор-ионных каналов (психотическая форма интоксикации) развиваются нарушения памяти, дезориентация в пространстве и времени, развитие тревожно-фобического состояния. Развитие эпилептиформного состояния под влиянием судорожных доз этих соединений сопровождается когнитивными, эмоциональными и вегетативными расстройствами [4].

– Исследования профессиональной патологии в результате контакта работников с ФОВ показали, что клиническая картина отравлений средней и тяжёлой степени, наряду с другими патологическими проявлениями, сопровождалась повторными клонико-тоническими судорогами и потерей сознания. После острого периода отравления у поражённых на протяжении длительного времени наблюдаются общая слабость, астения, вегетативная и эмоциональная лабильность, нарушения внимания и памяти [5, 6].

– Анализ материалов по особенностям клиники интоксикаций, а также отдалённых последствий действия производных гидразина показал, что клиническая картина острых отравлений наиболее выражена при отравлениях НДМГ. Клонико-тонические судороги легко провоцируются внешними воздействиями, носят приступообразный характер, чередуясь с периодами ремиссии. Наряду с судорогами, проявления и исход тяжёлой степени острого отравления НДМГ как политропного яда обусловлены также гепатотоксическим и нефротоксическим действием [7].

Клинические данные и экспериментальные наблюдения свидетельствуют, что долгосрочные эффекты интоксикаций с генерализованным судорожным синдромом в виде одиночных судорог или ЭС, включая бытовые отравления, неблагоприятные воздействия окружающей среды, чрезвычайные ситуации химической природы и вероятные террористические акты, требуют тщательного изучения с целью их эффективной диагностики и последующего лечения.

5.1.2 Основные направления диагностики последствий отравлений судорожными агентами

При определении направлений клинической и инструментальной диагностики последствий отравлений конвульсантами особое внимание должно быть уделено оценке состояния психофизиологического статуса, неврологического статуса и когнитивных функций, показателям электроэнцефалографии (ЭЭГ) и состояния вегетативной нервной системы (проявления вегето-сосудистой дистонии) [8].

С целью диагностики когнитивных нарушений (состояние памяти и внимания) используются методы нейропсихологического тестирования с применением стандартных тестов (скорость простой и сложной сенсомоторной реакции) и скрининговых нейропсихологических шкал. Состояние внимания оценивается с помощью таблиц Шульте-Платонова [9].

Регистрация спонтанной и вызванной биоэлектрической активности головного мозга при судорожных состояниях и их последствиях является важным диагностическим компонентом установления нарушений функций ЦНС. Определённые виды паттерна ЭЭГ обозначают термином «эпилептиформные», поскольку они наблюдаются на ЭЭГ у большинства пациентов с судорожными припадками и сходной с эпилепсией клинической симптоматикой. Эти паттерны включают спорадические спайки, острые волны и комплексы «спайк – медленная волна». Подобные эпилептиформные проявления на ЭЭГ регистрируются более, чем у 70% пациентов, не страдающих эпилепсией, но имевших в анамнезе экзогенный судорожный синдром. При менее выраженных нарушениях используется понятие «снижение порога судорожной активности», что может рассматриваться как возможная предрасположенность к развитию судорожного синдрома. Учитывая, что экзогенные судорожные состояния сопровождаются продолжительными психоневрологическими нарушениями, а также возможность спонтанного возникновения повторных судорог при отравлениях некоторыми высокотоксичными веществами, исследования ЭЭГ следует считать важным объективным критерием диагностики последствий судорожных состояний и прогнозирования их исходов [10].

С целью определения выраженности постинтоксикационных нарушений периферической нервной системы необходимо проведение комплексного неврологического обследования с исследованием чувствительной и двигательной функции пострадавшего. В частности, показано, что поздним осложнением некоторыми нервно-паралитическими ядами (зоманом или длительно персистирующими в организме ФОС) являются токсические полиневриты, проявляющиеся болями по ходу нервных стволов, парестезиями, миотрофиями, мышечной слабостью. В связи с этим важная роль придаётся электронейромиографии, позволяющей определить изменения амплитуды потенциала действия мышц конечностей [4, 11].

Клиническими наблюдениями установлено, что судорожные пароксизмы, вызываемые рядом ксенобиотиков (антидепрессанты, фенотиазины, бутирофенонны, салицилаты) могут сопровождаться другими моторными нарушениями: атаксией,

торзионным спазмом, паркинсоноподобными проявлениями, хореоидным гиперкинезом [12, 13]. Наряду с традиционными визуальными методами исследований сенсомоторной системы, сегодня разработаны медицинские технологии, позволяющие выявлять нарушения моторики, в частности атаксии, с помощью стабิโลграфа – компьютеризированного комплекса, анализирующего статокINETическую устойчивость человека [14]. В перспективе можно рассматривать использование метода компьютерной стабิโลграфии для выявления нарушений сенсомоторной функции больных, перенёвших отравления перечисленными выше веществами.

Одним из проявлений острых отравлений тяжёлой и крайне тяжёлой степени судорожными агентами является нарушение функции сердечно-сосудистой системы, которые могут привести к возникновению угрожающих жизни состояний. Известно, что при отравлениях трициклическими антидепрессантами, наряду с судорогами, проявляются кардиоваскулярные эффекты в виде удлинения интервала QRS, отрицательного инотропного эффекта и аритмий. Развитие ацидоза в результате пролонгированной судорожной активности способствует усилению кардиотоксического эффекта.

Для выявления сердечно-сосудистых нарушений сегодня могут быть использованы методы функциональной диагностики. Проводится электоркардиографическое исследование, в случае необходимости – холтеровское мониторирование.

В настоящее время большое внимание уделяется методам, позволяющим изучить состояние регуляции сердечно-сосудистой системы в условиях воздействия токсических веществ. К таким методам относится кардиоинтервалография (КИГ). С помощью КИГ возможно оценить общее регулирующее влияние ЦНС, а также соотношение в воздействии на ритм сердца парасимпатических и симпатических влияний при воздействии на организм внешних факторов, включая химические вещества.

Важным показателем функционального состояния сердечно-сосудистой системы является уровень артериального давления (АД). АД может измеряться при осмотре врачом и в домашних условиях. Наиболее полная информация об уровне АД и его динамике предоставляется с помощью методики его суточного мониторирования (СМАД).

Регистрация ЭКГ, измерение АД и кардиоинтервалография являются наиболее доступными методами, которые следует использовать при оценке состояния пациентов, перенёвших отравления, сопровождавшиеся судорожным синдромом. Также рекомендуется проводить ЭХО-КГ для оценки соединительной способности и кинетики миокарда.

5.1.3 Экспериментальное выявление критериальных показателей для оценки последствий отравлений веществами судорожного действия

Экспериментальное моделирование на лабораторных животных токсического действия конкретных судорожных агентов позволяет оценить выраженность и продолжительность нарушений ЦНС, вегетативных функций, патоморфологических изменений в головном мозге и сопоставить их с соответствующими фоновыми и контрольными показателями. В результате создаётся возможность обоснования и апробации

комплекса критериальных показателей, сопоставления их с клиническими аналогами, что является основой для разработки алгоритма диагностики нейротоксических нарушений как негативных последствий при отравлениях веществами судорожного действия.

Анализ данных отечественной и зарубежной литературы и собственных наблюдений показал, что для разработки критериев нейротоксических поражений следует использовать экспериментальные модели, позволяющие оценить индивидуальное и зоосоциальное поведение биообъекта, состояние его нейромоторных, вегетативных и когнитивных функций, электрофизиологических показателей ЦНС, сердца и мышечной системы. В настоящее время в распоряжении экспериментаторов имеются соответствующие методики количественной и качественной оценки изучаемых паттернов.

Только в эксперименте на животных возможно выявление зависимых от времени экспозиции и использованной дозы судорожного агента патоморфологических изменений в различных отделах головного мозга. Сегодня убедительно показано, что гибель и дегенерация нейронов в областях мозга, играющих ведущую роль в формировании и распространении судорог, лежит в основе развивающихся психоневрологических нарушений.

5.1.4 Заключение по разделу направления диагностики последствий отравлений веществами судорожного действия

При определении направлений клинической и инструментальной диагностики последствий отравлений веществами судорожного действия особое внимание следует уделить оценке состояния ЦНС, включая психофизиологический статус, когнитивные функции, показатели ЭЭГ, неврологическому обследованию, оценке состояния вегетативных функций пострадавших.

Комплексное исследование предлагаемых методов (см. Приложение Б) будет способствовать выявлению психоневрологических расстройств, двигательных и нейровегетативных нарушений, включая нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы.

Диагностика последствий отравлений определёнными веществами судорожного действия должна учитывать их свойства и выявлять пульмонотоксические, гепатотоксические, нефротоксические и другие патологические проявления в соматогенной стадии острого отравления.

Информативна также лабораторная токсикологическая диагностика. Стандартные анализы крови позволяют выяснить связь наблюдавшихся судорожных припадков с гипогликемией, гипо- или гипернатриемией, гипо- или гиперкальциемией.

В настоящее время клиническими токсикологами для диагностики последствий острых и хронических отравлений нейротропными ядами всё шире используются: компьютерная (КТ), магнитно-резонансная (МРТ) и позитронно-эмиссионная (ПЭТ)

томографии, позволяющие объективно оценить наличие и выраженность органических поражений ЦНС.

5.2 Порядок применения лекарственных препаратов в схемах медикаментозной терапии нейротоксических проявлений, сформировавшихся в результате действия судорожных агентов

5.2.1 Использование лекарственных препаратов в зависимости от стадии интоксикации

Анализ клинических и собственных экспериментальных данных позволил определить порядок применения лекарственных препаратов в соответствии с этапами лечения судорожных состояний и их последствий:

– Купирование судорожного синдрома, предупреждение рецидива приступов и остаточных явлений на этапах первичной доврачебной, первичной врачебной, скорой, в том числе скорой специализированной и специализированной медицинской помощи.

– Коррекция психоневрологических нарушений как в токсикогенной, так и в соматогенной стадии отравления судорожными агентами.

Судороги экзотоксического генеза характеризуются отсутствием чёткой периодичности, неодинаковой продолжительностью и асинхронностью самих пароксизмов. В некоторых случаях при действии конвульсантов возможно развитие эпилептиформного состояния по типу эпилептического статуса (ЭС) в виде длительных или многократных судорожных приступов без светлых промежутков. ЭС представляет непосредственную угрозу жизни больного и нередко может закончиться смертью пациента. Естественно, при тяжёлых отравлениях веществами судорожного действия необходимо оказание неотложной экстренной медицинской помощи, включая использование противосудорожных средств, для устранения угрозы жизни больному, а после купирования судорожного синдрома проведение нейрометаболической терапии ассоциируемых с ним осложнений.

В соматогенной фазе острых отравлений судорожными агентами психоневрологические и соматические нарушения проявляются в виде двигательных, вегетативных и когнитивных расстройств. В процессе восстановительного лечения для их фармакологической коррекции необходимо использование препаратов нейропротективного действия.

Выбор лекарственных препаратов, предлагаемых в настоящих рекомендациях, осуществлён, исходя из их фармакологической активности и опыта их медицинского применения. При медикаментозной терапии могут использоваться только официально зарегистрированные в РФ лекарственные средства, имеющие разрешение к медицинскому применению и соответствующие инструкции по применению.

5.2.2 Порядок применения лекарственных препаратов для купирования судорожных пароксизмов

Купирование судорожного синдрома, вызванного токсическими веществами, должно сопровождаться мероприятиями экстренной медицинской помощи: удаление и прекращение дальнейшего поступления токсиканта в организм больного, обеспечение проходимости дыхательных путей (в случае необходимости интубация трахеи) и венозного доступа, инфузионно-детоксикационная терапия, коррекция метаболического ацидоза. Важность мероприятий неотложной терапии объясняется комплексом патологических факторов, обуславливающих самоподдержание судорожной активности и рефрактерность ЭС. В клинической практике показано, что своевременное купирование судорожных пароксизмов тесно коррелирует с предупреждением их последствий в виде психоневрологических и соматических нарушений, характеризующихся стабильностью и длительностью клинических проявлений [15].

Купирование судорожного синдрома в порядке оказания экстренной медицинской помощи в Российской Федерации осуществляется в соответствии со «Стандартом скорой медицинской помощи при судорогах», утверждённым Приказом Минздрава России от 20.12.2012 № 1082н. В стандарте содержится перечень медицинских мероприятий и услуг для диагностики, лечения заболевания и контроля лечения. В перечень лекарственных препаратов включены атропин, пиридоксин, диазепам, тиопентал натрия, четвертичные аммониевые соединения (пипекурония бромид) и растворы электролитов.

На госпитальном этапе оказания медицинской помощи предполагается продолжение мероприятий, направленных на купирование судорожного синдрома и профилактику осложнений. Наряду с оказанием помощи, выполняется диагностический комплекс с целью уточнения или выяснения этиологии судорожного синдрома.

Характерной особенностью схем медикаментозной терапии судорожного синдрома, вызванного токсическими веществами, является использование антидотных и симптоматических лекарственных средств.

Использование фармакологических антагонистов возможно в случае достоверного клинико-лабораторного диагноза отравления. Антидотные средства имеются по отношению к ограниченному кругу веществ судорожного действия.

Применение антидотов эффективно только на ранней токсикогенной стадии отравления, т.е. в начале судорог, а не при сформировавшемся судорожном синдроме. Следует учитывать, что антидотная терапия, как правило, мало эффективна при изолированном использовании для лечения судорог, но необходима для предотвращения их дальнейшего развития и профилактики рецидивов.

К числу приоритетных токсических веществ, требующих оказания медицинской помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях химической природы и при массовых бытовых отравлениях, следует отнести вещества антихолинэстеразного действия (фосфорорганические соединения (ФОС, ФОВ, карбаматы) и ингибиторы синтеза ГАМК – производные гидразина. В качестве антидотов антихолинэстеразных веществ используются

центральные холиноблокаторы – атропин, пеликсим (комплексный препарат, содержащий М-холиноблокирующие вещества, используется в качестве антидота само- и взаимопомощи при отравлениях ФОВ). Антидотом производных гидразина является пиридоксин (витамин В₆), восстанавливающий синтез ГАМК [16]. Атропин и пиридоксин входят в перечень лекарственных препаратов, включённых в «Стандарт скорой медицинской помощи при судорогах».

При тяжёлых отравлениях ингибиторами синтеза ГАМК и ГАМК-литиками могут применяться препараты на основе вальпроевой кислоты, угнетающие фермент ГАМК-трансферазу, инактивирующую ГАМК.

Схемы применения и дозовые режимы антидотных и противосудорожных средств при отравлениях антихолинэстеразными соединениями (ФОВ, ФОС, карбаматы) и производными гидразина содержатся в соответствующих методических указаниях и рекомендациях по порядку применения медицинских средств противохимической защиты [5, 17].

Симптоматические противосудорожные лекарственные средства применяются для усиления лечебного эффекта антидотов, в случаях отсутствия средств антидотной терапии, а также при судорогах невыясненной этиологии.

В протоколах лечения генерализованного судорожного синдрома рассматриваются различные варианты порядка применения противосудорожных препаратов.

В качестве симптоматических противосудорожных средств «первой линии» используются производные 1,4-бензодиазепаина. Наиболее широко используется диазепам, который в зависимости от выраженности судорожного синдрома вводится внутримышечно (в/м) или внутривенно (в/в). При необходимости осуществляется повторное введение препарата. В настоящее время предпочтительным считается использование производного бензодиазепаина – лоразепама. Препарат обладает более длительным действием, чем диазепам и, следовательно, не требует повторного введения, не оказывает негативного влияния на дыхание и гемодинамику [1]. При отсутствии или недостаточности эффекта производных 1,4-бензодиазепаина для купирования генерализованных эпилептических судорог переходят к применению противосудорожных препаратов из других фармакологических групп и их сочетаний: оксибутирата натрия, фенитоина, вальпроевой кислоты.

Следует отметить, что противосудорожный препарат фенитоин не рекомендуется применять при лечении судорог, инициированных токсическими агентами [18]. По данным клинических и экспериментальных наблюдений этот препарат оказался неэффективным для устранения судорог и даже усиливал токсическое действие некоторых судорожных агентов (кокаина, теофилина, трициклических антидепрессантов и др.).

В настоящее время за рубежом в качестве противосудорожного препарата «первой линии» всё более широкое применение находит имидазольное производное бензодиазепаина – мидазолам, а в качестве средств «второй линии» барбитураты и анестетик – пропофол [1]. Из барбитуратов используются фенобарбитал и тиопентал натрия. Следует помнить, что

барбитураты вызывают угнетение сознания, депрессию дыхания и гипотензию, и поэтому могут применяться только под контролем специалистов неврологов и анестезиологов-реаниматологов. К достоинствам пропофола относят его способность действовать одновременно в качестве агониста тормозного медиатора – ГАМК и антагониста возбуждающего медиатора – глутамата (NMDA).

В таблице 1 приведено сопоставление используемых доз, способов и режима введения симптоматических противосудорожных средств за рубежом [1] и в РФ [19].

Таблица 1 – Симптоматические лекарственные препараты, используемые при купировании судорог, вызванных химическими веществами

Препарат	Доза, способ введения [19]	Доза, способ введения [1]
Диазепам	в/в, 10-20 мг, скорость введения – 2-5 мг/мин	в/в, 5-10 мг в течение 2-5 мин.
Лоразепам*	в/в, 4 мг (на настоящий момент на территории РФ не зарегистрировано лекарственной формы для внутривенного введения)	в/в 2-4 мг, возможно повторно каждые 5-10 мин (максимальная скорость введения – 2 мг/мин) (на настоящий момент на территории РФ не зарегистрировано лекарственной формы для внутривенного введения)
Мидазолам	в/в 0,1-0,3 мг/кг веса	в/в 0,05-0,2 мг/кг веса в течение 20-30 сек (максимальная доза-10мг). Возможно длительное введение – 0,05-0,2 мг/кг/час под контролем ЭЭГ
Фенобарбитал*	в/в 10-20 мг/кг веса, скорость введения – не более 100 мг/мин (на настоящий момент на территории РФ не зарегистрировано лекарственной формы для внутривенного введения)	в/в 5-15 мг/кг веса, скорость введения – не более 1 мг/кг/ мин. Дополнительная доза 5-10 мг/кг может быть введена через 10 мин после начальной дозы (на настоящий момент на территории РФ не зарегистрировано лекарственной формы для внутривенного введения)
Тиопентал натрия	в/в 100-250 мг болюсно, затем 50 мг болюсно каждые 2-3 мин до купирования приступа (скорость введения – 3-5 мг/кг/ч)	в/в 2-7 мг/кг, не быстрее, чем 1 мг/кг/мин. Возможно длительное введение 0,5 мг/кг/час под контролем ЭЭГ
Пропофол	в/в 2 мг/кг, затем повторное введение со скоростью 10 мг/кг/ч	в/в 1-2 мг/кг. Возможно длительное введение со скоростью 1,5-10 мг/к/ч под контролем ЭЭГ. (Внимание! Дозы более 5мг/кг/ч в течение пролонгированного периода могут увеличить риск пропофол-инфузионного синдрома).

В медикаментозных схемах терапии генерализованного судорожного синдрома в случаях его фармакорезистентности и с целью повышения эффективности могут применяться препараты, используемые при лечении судорожных состояний, не связанных с воздействием токсических агентов и, прежде всего, при лечении эпилепсии. Использование подобных лекарственных препаратов обосновано тем, что в основе экзогенных судорожных состояний как и в патогенезе эпилептических судорог лежит ряд общих механизмов, в частности, нарушение баланса между процессами возбуждения и торможения, нарушение функционирования ГАМК-ергической и глутаматергической нейромедиаторных систем. Применение противосудорожных препаратов, применяемых при различных типах эпилептических судорог, приведено в приложении В.

5.2.3 Порядок применения лекарственных препаратов для предупреждения и лечения психоневрологических нарушений в соматогенной стадии отравлений судорожными агентами

При острых отравлениях лечение больного до его клинического выздоровления проводится в стационаре. В виду этого особую важность имеет качество ведения реабилитационного периода, направленного на восстановление здоровья и функциональных возможностей организма.

Госпитальный этап рассматривается в качестве начального (раннего) этапа реабилитации больных, перенёсших отравления средней и тяжёлой степени. С этой целью осуществляется комплекс лечебно-профилактических мероприятий, включая медикаментозную терапию, для предотвращения возможных соматических и психоневрологических осложнений.

В позднем (восстановительном) периоде соматогенной стадии отравления сохраняются остаточные явления, не представляющие угрозы для жизни, но существенно снижающие умственную и физическую работоспособность пострадавших. В конечном итоге страдает качество жизни человека, что может привести к негативным изменениям в его социальной и трудовой активности. Как правило, больные на этом периоде соматогенной стадии отравления в случае необходимости получают медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических учреждениях.

Анализ клинических данных и результатов собственных экспериментальных исследований показал, что последствия интенсивных и длительных судорожных состояний, вызванных экзогенными химическими факторами, проявляются в виде нейродегенеративных повреждений в областях головного мозга, ответственных за формирование судорог. Вследствие этого, поиск средств, ускоряющих процессы восстановления после острых отравлений судорожными агентами, должен осуществляться среди препаратов, обладающих нейропротективным действием – способных устранять или ослаблять повреждение элементов нервной ткани, подвергшихся воздействию неблагоприятных внешних факторов. К препаратам такого действия следует отнести производные янтарной кислоты и синтетические нейропептиды.

Производные янтарной кислоты. В основе лечебного действия производных янтарной кислоты лежит комплекс таких эффектов как активация клеточных энергетических процессов, антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие, угнетение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Среди синтетических препаратов на основе янтарной кислоты широкое применение нашёл этилметилгидроксипиридина сукцинат. Наличие в его структуре двух функционально значимых соединений – 3-гидроксипиридина и сукцината – обеспечивает его поликомпонентный механизм действия, включая антиоксидантный и мембранотропный эффекты, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, восстанавливать нейромедиаторный баланс, повышать энергетический статус клетки. Благодаря своему механизму действия, препарат обладает широким спектром фармакологической активности (анксиолитической, ноотропной, антистрессорной, вегетотропной). Наряду с ускорением восстановления когнитивных функций, этилметилгидроксипиридина сукцинат способствует восстановлению физической работоспособности после острых отравлений различными токсикантами. Обладая собственным противосудорожным действием, этот препарат потенцирует действие таких атниконвульсантов, как фенобарбитал, дифенин, карбамазепин. Этилметилгидроксипиридина сукцинат малотоксичен, обладает большой терапевтической широтой и поэтому может применяться в комплексе с другими лекарственными препаратами [20].

В настоящее время в клинической токсикологии широкое применение нашли отечественные комбинированные препараты, содержащие янтарную кислоту: Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарная кислота (Цитофлавин), Меглюмина натрия сукцинат (Реамберин) и Инозин+Меглюмин+Метионин+ Никотинамид+Янтарная кислота (Ремаксол). Использование сукцинатсодержащих препаратов – цитофлавина и реамбирина у больных с тяжёлыми острыми отравлениями нейротропными ядами приводит к более быстрому восстановлению тканевого метаболизма за счёт снижения гипоксии тканей и её последствий и нормализации утилизации кислорода тканями, пережившими гипоксию [20]. Благодаря реализации данного механизма в ЦНС, наблюдается более выраженное восстановление её нарушенных функций, что проявляется улучшением когнитивно-мнестических показателей.

В качестве средств коррекции психоневрологических нарушений в позднем периоде соматогенной стадии отравлений судорожными агентами рекомендуется применение производимых в Российской Федерации лекарственных препаратов – производных янтарной кислоты:

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол, Мексиприм). Форма выпуска – раствор для внутривенного и внутримышечного введения, и таблетки, содержащие 125 мг активного фармакологического ингредиента (АФИ). Показан для лечения когнитивных расстройств различного генеза (в том числе обусловленных интоксикациями), астенических состояний. Для больных с когнитивными нарушениями осуществляется курсовой приём препарата в суточной дозе 375-750 мг в течение 2-6 недель.

Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарная кислота (Цитофлавин) Наряду с растворами для внутривенного введения данный препарат в настоящее время выпускается в таблетках. 1 таблетка содержит 300 мг янтарной кислоты, 50 мг инозина (рибоксина), 25 мг никотинамида, 5 мг рибофлаина мононуклеотида. Все компоненты препарата являются естественными метаболитами организма и стимулируют тканевое дыхание. Установлено, что Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарная кислота положительно влияет на параметры неврологического статуса: снижает выраженность астенического синдрома, улучшает когнитивно-мнестические функции, устраняет расстройства в эмоциональной сфере [21]. Продолжительность курса лечения при использовании Цитофлавина в таблетках составляет 25 дней при среднесуточной дозе 4 табл.

Пептидные препараты. В настоящее время накоплены убедительные экспериментальные и клинические данные об эффективности препаратов на основе нейропептидов как средств ускоряющих нормализацию нарушенных функций после острого отравления нейротропными препаратами, в том числе веществами судорожного действия. Порядок использования пептидных препаратов подразумевает их включение в схемы медикаментозной терапии психоневрологических нарушений – последствий отравлений конвульсантами в качестве адьювантных средств, т.е. способных потенцировать эффективность базисных лекарственных средств. Для некоторых дипептидов – продуктов метаболизма ряда нейропептидных гормонов установлена собственная специфическая активность в виде нейропротективных и нейротропных свойств. Многократное введение пептидных препаратов, состоящих из собственных организму аминокислотных остатков, не сопровождается проявлением нежелательных эффектов, в виду их крайне низкой токсичности, а также характеризуется меньшей вероятностью развития толерантности. Эти качества пептидных препаратов обеспечивают безопасность и эффективность их использования в комплексе с другими средствами фармакологической коррекции нарушений, сопровождающих экзогенный судорожный синдром.

Из числа официальных лекарственных препаратов, выпускаемых в Российской Федерации, в позднем периоде соматогенной стадии острых отравлений судорожными агентами целесообразно использование дипептидного препарата – этиловый эфир N-фенилацетил-L-пропилглицина [22].

Этиловый эфир N-фенилацетил-L-пирролидина (Ноопепт). Выпускается в таблетках, 1 таблетка содержит 10 мг действующего начала. Он обладает ноотропными и нейропротективными свойствами, улучшает когнитивные функции, препятствует развитию амнезий различного генеза. В силу этих обстоятельств препарата показан при нарушениях памяти, внимания, астенических и эмоциональных расстройствах. Длительность курсового лечения 1,5 – 3 месяца, среднесуточная доза 20 мг.

В приложении Г приводится перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, используемых в качестве антидотных и симптоматических средств, используемых при лечении отравлений веществами судорожного действия и их последствий.

5.2.4 Заключение по разделу порядок применения лекарственных препаратов в схемах медикаментозной терапии нейротоксических проявлений, сформировавшихся в результате действия судорожных агентов

Порядок применения лекарственных препаратов в качестве средств медикаментозной терапии нервно-психических и соматических расстройств, сформировавшихся в результате токсического действия судорожных агентов, предусматривает их использование в целях:

– купирования генерализованного судорожного синдрома для устранения угрозы жизни пострадавшему и предупреждения долгосрочных проявлений острого периода интоксикации;

– профилактики и коррекции психоневрологических и психосоматических нарушений как в токсикогенной, так и в соматогенной стадии отравления судорожными агентами.

На первом этапе целесообразно использование антидотных и симптоматических противосудорожных средств. Купирование затянувшихся или рецидивирующих судорожных пароксизмов тесно коррелирует с предупреждением их последствий в виде нейротоксических нарушений, характеризующихся стабильностью и длительностью клинических проявлений.

На втором этапе в случае выявления нейротоксических нарушений целесообразно использование препаратов нейропротективного и ноотропного действия. Предполагается их многократное применение под контролем психического и неврологического статуса, состояния когнитивных и важнейших вегетативных показателей больного. Следует отметить, что некоторые препараты – производные янтарной кислоты (этилметилгидроксипиридина сукцинат) обладают собственным противосудорожным эффектом и способны потенцировать действие базисных антиконвульсантов. В связи с этим они могут применяться в качестве средств адьювантной терапии судорожного синдрома.

Следует обратить внимание, что контроль состояния пострадавших, перенёсших бытовые отравления, сопровождавшиеся генерализованным судорожным синдромом, и соответствующие мероприятия восстановительной терапии, за исключением единичных случаев, на сегодняшний день практически не осуществляется. В этой связи необходима разработка специальных реабилитационных программ для больных, перенёсших тяжёлые отравления ядами нейротропного действия, в частности судорожными агентами.

В настоящее время за рубежом ведётся поиск более эффективных фармакологических средств для лечения генерализованных судорог и сопровождающих их нейротоксических повреждений. В качестве симптоматических противосудорожных средств используются водорастворимые производные бензодиазепа – мидазолам и авизафон (про-диазепам, представляет собой пролекарство на основе диазепама), имеющие более высокую биодоступность и эффективность по сравнению с диазепамом. Показано, что авизафон при использовании в комплексе с атропином повышает его антидотную активность. Экспериментально прорабатывается возможность применения, так называемых, антидотов отсроченного действия – мультитаргетных препаратов, проявляющих комплексное М-холиноблокирующее и глутамат (NMDA)-блокирующее действие.

В ходе выполнения НИР «Антитон» и подготовки Методических рекомендаций предложены оригинальные направления синтеза оригинальных препаратов нейропротективного действия как средств коррекции последствий отравлений конвульсантами. Осуществление синтеза новых соединений и их доклиническая апробация будут способствовать созданию новых лекарственных средств для медикаментозной терапии экзогенных судорожных состояний и их последствий.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Вещества, вызывающие двигательные расстройства и судорожный синдром

Таблица А.1 – Перечень веществ, вызывающих двигательные расстройства и судорожный синдром

№ п/п	Группа веществ	Судорожный агент	Механизм судорожного действия
1	2	3	4
A.1	Лекарственные средства		
A.1.1	Антидепрессанты		
A.1.1.1	Ингибиторы обратного захвата		
A.1.1.1.1	Циклические антидепрессанты	Амитриптилин ¹ , Имипрамин, Бупропион, Тразодон, Мапротилин	Ингибция обратного захвата норадреналина и серотонина
A.1.1.1.2	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Флуоксетин, Пароксетин, Циталопрам ¹	Ингибция обратного захвата серотонина
A.1.1.2	Ингибиторы моноаминоксидазы		
A.1.1.2.1	Ингибиторы MAO	Моклобемид	Ингибция моноаминоксидазы
A.1.2	Антипсихотические препараты		
A.1.2.1	Нейролептики		
A.1.2.1.1	Производные фенотиазина		
A.1.2.1.1.1	Алифатические производные	Левомепромазин ²	Блокада дофаминовых рецепторов
A.1.2.1.1.2	Пиперазиновые производные	Перфеназин ²	Блокада дофаминовых рецепторов
A.1.2.1.1.3	Пиперидиновые производные	Тиоридазин ²	Угнетение дофаминергической и адренергической передачи
A.1.2.1.2	Производные бутирофенона	Галоперидол ²	Блокада постсинаптических дофаминовых рецепторов
A.1.2.1.3	Атипичные нейролептики	Рисперидон	Блокада 5-HT ₂ -серотониновых, D ₂ - дофаминовых, альфа ₁ и альфа ₂ -адралиновых и гистаминовых H ₁ -рецепторов
		Амисульприд	Блокада D ₂ - и D ₃ - дофаминергических рецепторов
		Клозапин	Блокада дофаминовых рецепторов
		Зипрасидон	Блокада дофаминовых и серотониновых рецепторов
A.1.2.2	Антигистаминные средства (H₁-блокаторы)		
A.1.2.2.1	Средства первого поколения	Дифенгидрамин, Прометазин ¹	Блокада H ₁ -гистаминовых рецепторов
A.1.2.2.2	Средства второго поколения	Терфенадин, Активастин, Цетиризин	

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4
A.1.2.3	Антиэпилептические средства²		
A.1.2.3.1	Глутаматергические	Фенобарбитал ¹	Повышение чувствительности ГАМКА-рецептора к ГАМК
		Габапентин	Механизм действия неизвестен
		Зонисамид	Усиление тормозного влияния ГАМК
A.1.2.3.3	Блокаторы ионных каналов	Карбамазепин ¹ , Окскарбазепин	Блокада Na ⁺ -каналов
		Прегабалин	Связывание с дополнительной субъединицей потенциалзависимых каналов
A.1.2.3.4	Прочие	Ацетазоламид	Ингибция карбоангидразы
A.1.3	Стимуляторы		
A.1.3.1	Стимуляторы ЦНС		
A.1.3.1.1	Общестимулирующие средства и адаптогены	Кофеин, Теофиллин	Блокада фосфодиэстеразы
		Сульбутиамин	Механизм действия неизвестен
A.1.3.2	Стимуляторы ствола головного мозга и вегетотропные средства		
A.1.3.2.1	Аналептики	Никетамид	Стимуляция дыхательного и сосудодвигательного центра
A.1.3.2.2	Адреномиметики непрямого типа действия	Эфедрин	Индукция выделения норадреналина в синаптическую щель
		Атомoksetин	Ингибция переносчиков норадреналина
A.1.3.2.3	Адреномиметики прямого типа действия (неселективные)	Эпинефрин	Активация α,β-адренорецепторов
A.1.3.2.4	β ₂ -адреномиметики	Сальбутамол ¹ , Формотерол	Активация β ₂ -адренорецепторов
A.1.3.2.5	β ₁ -адреномиметики	Добутамин	Активация β ₁ -адренорецепторов
A.1.3.2.6	α,β-адреноблокаторы	Карведилол ¹	Ингибция α-адренорецепторов
A.1.3.2.7	M-холинолитики	Оксибутинин ¹ , Тропикамид, Платифиллин	Ингибция M-холинорецепторов
A.1.3.2.8	Антихолинэстеразные средства	Галантамин, Донепезил	Обратимое угнетение активности ацетилхолинэстеразы
A.1.4	Анестетики		
A.1.4.1	Наркозные средства	Кетамин	Ингибция NMDA-рецепторов
		Пропофол, Севофлуран	Мембранотропное действие
		Оксибутират натрия	ГАМК-миметическое действие
A.1.4.2	Местные анестетики	Лидокаин, Тетракаин, Бупивакаин, Прокаин	Уменьшение проводимости Na ⁺ -каналов

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4
A.1.5	Антиаритмические средства		
A.1.5.1	I класс. Мембраностаби- лизирующие препараты	Подгруппа IA — Прокаинамид	Уменьшение проводимости Na ⁺ -каналов
A.1.5.2	II класс. β- адреноблокаторы	Пропранолол, Бисопролол, Атенолол, Метопролол	Ингибция β -адренорецепторов
A.1.5.3	III класс. Препараты, замедляющие реполяризацию	Амиодарон Соталол	Блокада Na, K, Ca-каналов Неселективная блокада β- адренорецепторов
A.1.5.4	Кардиотониче- ские средства	Добутамин	Активация β1- адренорецепторов
A.1.6	Анальгетики		
A.1.6.1	Опиоидные анальгетики	Морфин, Трамадол, Буторфанол	Активация опиатных рецепторов
A.1.6.2	Нестероидные противовоспалите- льные препараты	Метамизол натрия ¹ , Индометацин ¹ , Диклофенак, Ацеклофенак, Целекоксиб, Ацетилсалициловая кислота ¹	Ингибция циклооксигеназы
A.1.7	Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства		
A.1.7.1	Антибиотики		
A.1.7.1.1	β-лактамы антибиотики		
A.1.7.1.1.1	Пенициллины	Амоксициллин, Ампициллин, Бензилпенициллин	Механизм судорожного действия неизвестен
A.1.7.1.1.2	Цефалоспорины	Цефуроксим, Цефтриаксон, Цефазолин	Механизм судорожного действия неизвестен
A.1.7.1.1.3	Карбапенемы	Меропенем	Механизм судорожного действия неизвестен
A.1.7.1.1.4	Монобактамы	Азтреонам	Механизм судорожного действия неизвестен
A.1.7.1.2	Аминогликозиды	Амикацин, Тобрамицин, Канамицин, Стрептомицин	Механизм судорожного действия неизвестен
A.1.7.1.3	Макролиды и азалиды	Эритромицин	Механизм судорожного действия неизвестен
A.1.7.1.4	Оксазолидиноны	Линезолид	Механизм судорожного действия неизвестен
A.1.7.1.5	Прочие антибиотики	Фосфомицин, Циклосерин	Механизм судорожного действия неизвестен
A.1.7.2	Синтетические антибактериальные средства		
A.1.7.2.1	Фторхинолоны	Левифлоксацин, Ломефлоксацин, Моксифлоксацин, Норфлоксацин, Ципрофлоксацин	Антагонизм с ГАМК

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4
A.1.7.2.2	Производные гидразида изоникотиновой кислоты	Изониазид	Антагонизм с ГАМК
A.1.7.2.3	Противомалярийные средства	Хлорохин, Пириметамин	Нарушение обмена фолиевой кислоты
A.1.7.3	Противогрибковые средства		
A.1.7.3.1	Полиеновые антибиотики	Амфотерицин В	Механизм судорожного действия неизвестен
A.1.7.3.2	Производные имидазола	Миконазол	Механизм судорожного действия неизвестен
A.2	Наркотические средства и психотропные вещества, оборот которых в РФ запрещен		
A.2.1	Галлюциногены	ЛСД, Мескалин, Псилоцибин	Агонизм с серотонином
A.2.2	Стимуляторы	Амфетамин	Блокада и инверсия обратного захвата дофамина, норадреналина
		Кокаин	Блокада обратного захвата дофамина, норадреналина, серотонина
		МДМА («Экстази»)	Блокада и инверсия обратного захвата серотонина и катехоламинов
		Синтетические катиноны («Соли для ванн»). Наиболее распространен Мефедрон	Блокада и инверсия обратного захвата серотонина
A.3	Пестициды		
A.3.1	Фосфорорганические соединения	Тиофос, Хлорофос, Карбофос, Дихлофос, Метилмеркаптофос, Диазинон, Хлорпирифос	Ингибция ацетилхолинэстеразы
A.3.2	Карбаматы	Амитраз, Карбарил, Альдикарб, Альдоксикарб, Аминокарб, Бендиокарб, Диметан, Диметилан, Диоксакарб, Форметанкат, Метиокарб, Метонил, Оксамил, Пропоксур, Карбендазим	Ингибция ацетилхолинэстеразы
A.3.3	Фенилпиразолы	Фипронил, Пирипрол	Антагонизм с ГАМК
A.3.4	Пиретроиды II типа	Циперметрин, Диэтилтолуамид (ДЭТА)	
A.3.5	Хлорорганические соединения	Альдрин	Угнетение активности ферментов дыхательной цепи, блок SH-группы тиоловых ферментов
		Линдан, Органохлорин	Антагонизм с ГАМК

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4
A.3.6	Инсектициды	ДДТ (Дихлордифенилтрихлорэтан)	Блокада Na ⁺ -каналов
A.4	Высокотоксичные химические вещества (отравляющие вещества, потенциальные средства химического терроризма, вредные факторы производства)		
A.4.1	Отравляющие вещества и потенциальные средства химического терроризма		
A.4.1.1	Фосфорорганические отравляющие вещества	VX, Зарин, Зоман	Ингибция ацетилхолинэстеразы
A.4.1.2	ГАМК-ергические вещества	Гидразин, Несимметричный диметилгидразин (НДМГ), Гидрокарбогидразид	Угнетение синтеза ГАМК
		Норборнан, пара- и мета-бициклофосфаты, Дисульфотетраазаадамантан, t-бутилбициклофосфат, t-бутилбициклоортобензоат	Блокада ГАМК-рецептора
A.4.1.3	Глутаматергические вещества	NMDA, AMPA	Стимуляция ионотропных глутаматных рецепторов
A.5	Растительные и животные яды		
A.5.1	Токсины грибов	Гиромитрин (Монометилгидразин)	Угнетение синтеза ГАМК
		Мусцимол	Блокада ГАМК-рецепторов
		Иботеновая кислота	Стимуляция ионотропных глутаматных рецепторов
A.5.2	Токсины растений	Никотин	Активация Н-холинорецепторов
		Бикукуллин, Секуририн, Тубокурарин, Питразепин, Пикротоксин	Блокада ГАМК-рецепторов
		Квискаловая кислота, Каиновая кислота	Стимуляция ионотропных глутаматных рецепторов
A.5.3	Токсины морских животных	Сакситоксин, Тетродотоксин	Блокада Na ⁺ -каналов
		Домоевая кислота	Стимуляция ионотропных глутаматных рецепторов
A.6	Вредные факторы производства		
A.6.1	Вредные факторы производственной деятельности и окружающей среды	Фторацетат, Цианиды, Сульфиды, Монооксид углерода (CO) и др.	Гипоксия головного мозга и нарушения энергетического обмена в ЦНС
A.6.2	Компоненты ракетного топлива		
A.6.2.1	Бороводороды	Диборан, Пентаборан, Декаборан	Связывание Fe в цитохромах

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4
А.6.2.2	Гидразины	См. пункт 4.2.1	
Примечания 1 ¹ – Возможно проявление судорожного эффекта препарата в случае его передозировки 2 ² – Судорожное действие препарата обусловлено понижением порога судорожной готовности, связанное с индивидуальными особенностями организма			

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(обязательное)

Рекомендуемые методы диагностики нейротоксических нарушений – последствий
отравления судорожными агентами

Таблица Б.1 – Рекомендуемые методы диагностики нейротоксических нарушений – последствий отравления судорожными агентами

Вид исследования	Область применения	Показания к применению	Оборудование и способ применения	Выявляемые изменения
1	2	3	4	5
Психофизиологические исследования				
Психофизиологические исследования	Оценка работоспособности, нарушений функционирования ЦНС, состояния когнитивных функций, состояния праксиса (способности целенаправленно выполнять двигательные акты), психоневрологических нарушений у лиц, перенесших отравления веществами судорожного действия.	Жалобы на: – головные боли, головокружение, – общую слабость, – эмоциональную лабильность, – нарушение сна, – забывчивость и невнимательность, – развитие апатии, – изменение поведения, несоответствующее преморбидной личности пациента.	1. Простая сенсомоторная реакция. 2. Сложная сенсомоторная реакция. 3. Шкала MMSE (Mini mental state examination). 4. Трехэтапная проба «Кулак-ребро-ладонь». 5. Таблицы Шульте. 6. Методика «Исключение лишнего». 7. Методика Мини-Ког. 8. Монреальская шкала оценки когнитивных функций или Мока-тест.	Обычно острый период интоксикации при отравлении веществами судорожного действия трансформируется в постинтоксикационную астению, которая характеризуется общей слабостью, повышенной утомляемостью, вегетативной и эмоциональной лабильностью, нарушениями сна, внимания, памяти. При проведении психофизиологических исследований можно выявить следующие изменения: 1. Изменение интенсивности стимульного сигнала в тестах на сенсомоторную реакцию дает возможность диагностировать психонейрофизиологическую сенситивность рецепторного звена сенсомоторики. 2. «Центральная задержка» – разница между величиной времени простых и сложных сенсомоторных реакций (в зависимости от функционального состояния ЦНС, выделяют этап переработки информации о стимуле в ЦНС и этап принятия решения о способе реагирования на стимул). 3. Нарушение скорости формирования двигательного стереотипа, способности к переключению и удержанию двигательной программы. 4. Нарушение произвольного внимания.

Продолжение таблицы Б.1

1	2	3	4	5
				<p>5. Нарушение способности к обобщению и абстрагированию.</p> <p>6. Нарушение функций мышления.</p> <p>7. Нарушения зрительного внимания, пространственного гнозиса и праксиса.</p> <p>8. Замедленность когнитивных процессов (брадифрения).</p> <p>9. Нарушение функций планирования и контроля (снижение темпа и гибкости когнитивных процессов, концентрации внимания, интеллектуальные расстройства).</p> <p>Не стоит исключать из внимания получение ложноположительного результата психофизиологических исследований – пациент набирает количество баллов, ниже нормативного для соответствующего возраста, несмотря на отсутствие у него истинных когнитивных нарушений. Основные причины ложноположительного результата:</p> <ul style="list-style-type: none"> - низкий образовательный уровень и социальный статус пациента, неграмотность, недостаточность общих знаний, длительная изоляция от общества; - ситуационная рассеянность и невнимательность (например, пациент чем-то расстроен или озабочен) или высокая ситуационная тревога в момент проведения исследования; - выраженное утомление пациента в момент проведения исследования или недостаточность

Продолжение таблицы Б.1

1	2	3	4	5
				<p>ночного сна накануне; - безразлично или негативно относится к тестированию, не прилагает необходимых усилий для выполнения когнитивных задач, так как не понимает цели и значения нейропсихологического метода исследования, считает его ненужным. Также возможно получить ложноотрицательный результат (формально показатель тестов в пределах среднестатистической возрастной нормы, несмотря на наличие когнитивных нарушений в статусе пациента). Вероятность ложноотрицательного результата тестирования прямо зависит от сложности и чувствительности используемого метода.</p>
Электроэнцефалография (ЭЭГ)				
<p>Электроэнцефалография (ЭЭГ)</p>	<p>Оценка характера изменений биоэлектрической активности головного мозга при судорожных состояниях их последствий. Контроль</p>	<p>Жалобы на: –расстройства засыпания и сна (бессонница, частые пробуждения во сне), – приступы судорог, – нейро-циркуляторная астенция, – частые головные боли и головокружения, – обмороки (более 1 эпизода в анамнезе), – постоянное чувство</p>	<p>Проводится стандартным электроэнцефалографом. ЭЭГ проводится в течение короткого промежутка времени (порядка 15-20 мин.). В некоторых случаях показано проведение ЭЭГ-мониторинга – длительное проведение записи активности (до нескольких суток). Применяется в сложных диагностических ситуациях, когда</p>	<p>Степень изменений ЭЭГ зависит от тяжести отравления и периода времени, прошедшего после выздоровления. Так, чем дольше длится «симптоматический эпилептический статус», тем выше риск церебрального повреждения. На результат ЭЭГ может оказать влияние наличие черепно-мозговой травмы в анамнезе. В ближайшие часы после купирования судорожного синдрома на ЭЭГ можно выявить эпилептиморфную активность. Спустя 24-48 ч после приступа наблюдается замедление базальной активности ЭЭГ, которое может быть преходящим и интерпретироваться с</p>

Продолжение таблицы Б.1

1	2	3	4	5
	<p>эффективност и применения антиконвуль- сантов при купировании судорожного синдрома.</p>	<p>усталости.</p>	<p>необходимо максимально охватить все возможные физиологические и патологические состояния с параллельной регистрацией электрической активности. В процессе ЭЭГ также могут выполняться функциональные пробы: - кратковременное открывание глаз, - световая ритмическая стимуляция, - гипервентиляция – глубокое дыхание («надувание мяча»). Также, при необходимости, возможно проведение ЭЭГ с депривацией сна.</p>	<p>осторожностью. Также у лиц, перенесших судорожный припадок, на ЭЭГ могут обнаруживаться гипнагогическая гиперсинхронизация и короткие диффузные разряды пик-волновой активности в фоне. У части пострадавших на ЭЭГ возможно выявление постинтоксикационной энцефалопатии (микроорганического поражения головного мозга). В этом случае можно наблюдать те же формы патологической электрической активности, что описаны для ЭЭГ больных с органическими поражениями мозга с преобладанием изменений общего рисунка, указывающих на нарушение функции неспецифических срединных образований мезо-энцефального уровня с проявлениями некоторого ослабления активирующих систем. На отдельных ЭЭГ определяются гиперсинхронные билатеральные комплексы (острые медленные волны при функциональных нагрузках), а также изменения в височных отделах, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс медио-базальных лимбических образований.</p>
<p>Исследование сенсомоторных функций</p>				
<p>Стабилография</p>	<p>Оценка функционирования кохлеовестибулярной</p>	<p>Жалобы на: – головокружение, – расстройство равновесия.</p>	<p>Стабилография (постулография) выполняется с применением стабилизированного</p>	<p>Метод используется для выявления функциональных нарушений статокINETической системы при вестибулярной патологии.</p>

Продолжение таблицы Б.1

1	2	3	4	5
	<p>системы у лиц, перенесших отравления судорожными агентами</p>		<p>компьютерного комплекса – анализатора статокINETической устойчивости человека. Данный аппаратно-программный диагностический комплекс осуществляет регистрацию, обработку и анализ траектории перемещения центра тяжести и анализ текущих координат пациента. Также данный комплекс предназначается для реабилитации двигательнo-координаторных нарушений.</p>	
<p>Электронейромиография (ЭНМГ)</p>	<p>Аппаратный метод исследования биоэлектрической активности мышц, с помощью которого определяют потенциал двигательной</p>	<p>Проведение этого функционального исследования показано при ряде патологических состояний, которые могут возникать как следствие перенесенного отравления веществами судорожного действия и сопровождаться нарушением функциональной</p>	<p>ЭНМГ выполняется с помощью стандартного электронейромиографа. ЭНМГ конечностей существует трех видов: Поверхностная – импульсы передаются посредством накожных электродов, закрепленных на верхних и нижних конечностях. Это неинвазивный способ без стимуляции. Метод</p>	<p>(ЭНМГ) – это не только единственный объективный метод исследования нервов, но и прогностический инструмент. С помощью ЭНМГ имеется возможность установить характер, интенсивность и локализацию патологического процесса, нарушения функциональной активности нервных и мышечных волокон, а также их локализацию. Специфических электрофизиологических признаков при рассмотрении электромиографически полинейропатии не существует. ЭМГ-исследование подтверждает</p>

Продолжение таблицы Б.1

1	2	3	4	5
	<p>единицы в состоянии покоя и во время сокращения.</p>	<p>активности периферических нервов, передачи нервного импульса с нервных волокон на поперечно-полосатую мускулатуру (нарушения прохождения импульса по нервно-мышечному синапсу), изменением сократительной активности поперечно-полосатых скелетных мышц. Пациент при этом может предъявлять следующие жалобы: – покалывание, чувство онемения конечностей; – чувство слабости и усталости в конечностях; – повышенная чувствительность верхних и нижних конечностей к холоду; – тремор пальцев вытянутых рук; – асимметрия движений.</p>	<p>достаточно простой и широко применяется при медицинских экспертизах. 2. Игольчатая – инвазивный метод с введением игольчатых электродов непосредственно в мышцу и определяющий ее активность. 3. Стимуляционная – проводится со стимуляцией нервных волокон с помощью накожных и игольчатых электродов.</p>	<p>диагноз, позволяет определить тип поражения нерва (полинейропатии токсического генеза являются, как правило, аксональными), что в определенной мере влияет на тактику лечения и имеет прогностическое значение. Также стоит отметить, что первые признаки денервационного процесса при развитии токсической полинейропатии появляются не ранее чем через 2-3 недели после начала заболевания, а признаки реиннервационного процесса – не ранее чем через 4-6 недели. Поэтому проведение ЭНМГ ранее этого периода будет неэффективно. В остром периоде развития полинейропатии характерны замедление проведения возбуждения по нерву, удлинение дистальной латенции, изменение М-ответа или блоки проведения возбуждения на том или ином участке исследуемого нерва. После проводимой терапии отмечается медленная нормализация ЭМГ-показателей. В отдаленном периоде (через 1,5-2 года) наблюдаются остаточные явления в виде снижения сухожильных рефлексов, легких чувствительных расстройств или парезов разной степени выраженности. При интерпретации результатов ЭНМГ нужно учитывать, что регресс двигательных нарушений не обязательно сопровождается нормализацией проводящей функции нервов.</p>
<p>Исследования функционирования сердечно-сосудистой системы</p>				

Продолжение таблицы Б.1

1	2	3	4	5
Электрокардиография (ЭКГ)	Оценка состояния сердечно-сосудистой системы после перенесенного отравления веществами судорожного действия.	Используется для оценки характера и степени токсического поражения сердца: нарушений ритма и проводимости, дистрофии миокарда.	Электрокардиограф. ЭКГ выполняется в стандартных отведениях, как правило, при усилении аппарата 1 мВ = 10 мм, применяемая скорость движения бумаги – 50 мм/с. В некоторых случаях показана ЭКГ с помощью нагрузочных проб. При необходимости может быть назначено проведение ЭКГ-мониторирование.	интоксикации могут наблюдаться признаки диффузного изменения миокарда по типу миокардиодистрофии, отмечаться брадикардия, увеличиваться электрическая систола внутрижелудочковой проводимости, атриовентрикулярная блокада, фибрилляция желудочков. В период немедленно после купирования судорожного припадка может наблюдаться кратковременное изменение сегмента ST и зубца T. Отклонения ЭКГ-параметров могут выражаться признаками ишемических изменений миокарда, неполной блокады ножек пучка Гиса, синусовой тахи- или брадикардией, экстрасистолией.
Кардиоинтервалография (КИГ)	Оценка состояния сердечно-сосудистой системы после перенесенного отравления веществами судорожного действия.	1. Наличие проявлений нейроциркуляторной астении (боли в области сердца, метеозависимость, повышенная потливость, лабильность артериального давления и пульса, слабость, быстрая утомляемость); 2. Интоксикации различными группами веществ; 3. Оценка и прогнозирование психических реакций по	Метод исследования деятельности сердца, основанный на графической регистрации интервалов между последовательными зубцами R электрокардиограммы. Используется электрокардиограф. Выполняется ЭКГ в стандартных условиях. Анализ предпочтительно проводить во II стандартном отведении, длительность записи	При КИГ проводится оценка функционального состояния организма и его изменений на основе определения параметров вегетативного баланса и нейрогуморальной регуляции, оценка выраженности адаптационного ответа организма при воздействии различных стрессоров, оценка состояния отдельных звеньев вегетативной регуляции кровообращения. Метод КИГ также показателен при разработке прогностических заключений на основе оценки текущего функционального состояния организма, выраженности его адаптационных ответов и состояния отдельных звеньев регуляторного механизма. В норме кривая распределения ритмов сердца

Продолжение таблицы Б.1

1	2	3	4	5
		<p>выраженности вегетативного фона. 4. Контроль эффективности проводимого лечения.</p>	<p>должна составлять от 100 до 800 кардиоциклов. Затем измеряют интервалы R-R. С учетом скорости записи ЭКГ вычисляют временные значения каждого интервала, фиксируют и после изучения подобным образом определенного по количеству ряда интервалов группируют по одинаковым временным значениям. Затем строят график, где по оси абсцисс откладывают временные значения. А по оси ординат – их количество. Также можно выразить результат в процентах. При этом количество одинаковых значений кардиоинтервалов рассчитывают в процентах по отношению ко всему массиву кардиоинтервалов. В настоящее время существуют и продолжают разрабатываться различные приборы, предназначенные для регистрации и обработки</p>	<p>близка по своему виду к кривым нормального распределения. Асимметричные кривые (с правой и левой асимметрией) обычно указывают на нарушение стационарности процесса, на переход его от одного режима функционирования к другому (при экстрасистолах, воздействии фармакологических препаратов, изменяющих частоту сердечного ритма). Эксцессивная кривая характеризуется очень узким основанием и заостренной вершиной (встречается при выраженном кардиосклерозе, ригидном пульсе, в условиях фармакологической блокады). Многовершинные кривые встречаются при мерцательной аритмии.</p>

Продолжение таблицы Б.1

1	2	3	4	5
			<p>кардиоинтервалограмм. Например, прибор, разработанный Р.М. Баевским с соавт., автоматический кардиосумматор В. А.. Ассмана, Ю. П. Панова, кардиоинтервалограф А. Н. Лебедь, "кардиоритм" Э. М. Кутерман, пульсометр, пульсограф М. Б. Кубергера с соавторами и др</p>	

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

Противосудорожные препараты, применяемые при эпилептических судорогах

Таблица В.1 – Перечень противосудорожных препаратов

Тип судорог	Характер проявления	Известные противосудорожные препараты	Недавно разработанные противосудорожные препараты
1	2	3	4
Парциальные судороги			
Простые парциальные судороги	Различные локальные судорожные проявления, определяемые областью коры головного мозга, активирующей судороги	Финлепсин (Карбамазепин) Дифенин (фенитоин) Депакин, Конвулекс (Вальпроевая кислота)	Нейротонин (Габапентин) Ламиктал (Ламотриджин) Вимпат (Лакосамид) Кеппра (Леветирацетам) Иновелон (Руфинамид) Топамакс (Топирамат) Зонегран (Зонисамид)
Осложнённые парциальные судороги	Нарушения сознания от 30 сек. до 2 мин., часто ассоциируемые с бесцельными движениями	Те же	Те же
Парциальные судороги со вторично генерализованными тонико-клоническими судорогами	Простые или осложнённые парциальные судороги, сменяющиеся тонико-клоническими судорогами с потерей сознания, длительными тоническими сокращениями мышц всего тела, чередующимися с периодами релаксации, продолжительность 1-2 мин.	Финлепсин (карбамазепин) Фенобарбитал Дифенин (Фенитоин) Гексамедин (Примидон) Депакин, Конвулекс (Вальпроевая кислота)	То же

Продолжение таблицы В.1

1	2	3	4
Генерализованные судороги			
Атонические припадки (Absence seizures)	Внезапно начинающиеся нарушения сознания, ассоциируемые с прекращением текущей активности, продолжающиеся менее 30 сек.	Суксилеп (Этосуксимид) Депакин, Конвулекс (Вальпроевая кислота) Клоназепам	Ламиктал (Ламотриджин)
Миоклонические судороги	Короткое (в течение нескольких секунд) шокopodobное сокращение мышц, которое может быть ограничено одной конечностью или группой мышц, или быть генерализованным	Депакин, Конвулекс (Вальпроевая кислота) Клоназепам	Кеппра (Леветирацетам)
Тонико-клонические судороги	См. выше (без предшествующих парциальных судорог)	Финлепсин (Карбамазепин) Фенобарбитал Дифенин (Фенитоин) Гекасмедин (Примидон) Депакин, Конвулекс (Вальпроевая кислота)	Ламиктил (Ламотриджин) Кеппра (Леветирацетам) Топамакс (Топирамат)

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

(обязательное)

Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения в схемах медикаментозной терапии отравлений веществами судорожного действия, зарегистрированных на территории Российской Федерации

Таблица Г.1– Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения в схемах медикаментозной терапии отравлений веществами судорожного действия, зарегистрированных на территории Российской Федерации

Наименование лекарственного препарата (МНН)	Фирма (страна) производитель	Форма выпуска	Единицы измерения	ССД (среднесуточная доза)	СКД (среднекурсовая доза)
1	2	3	4	5	6
Атропин	ФГУП Московский эндокринный завод, РФ ОАО Дальхимфарм, РФ	ампулы	мг	0,5	0,5
Пиридоксин	ОАО Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко, РФ ОАО Фармстандарт-Уфимский витаминный завод, РФ ПФК ЗАО Обновление, РФ ООО Виал, РФ	ампулы	мг	100	100
Тиопентал натрия	ОАО Синтез, РФ	флаконы	мг	500	500
Фенобарбитал	ФГУП Московский эндокринный завод, РФ ОАО Дальхимфарм, РФ ОАО Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко, РФ	таблетки	мг	500	500
Диазепам	ФГУП Московский эндокринный завод, РФ (торговое название Сибазон) АО Варшавский фармацевтический завод Польфа, Польша (торговое название Реланиум) Gedeon Richter, Plc., Венгрия (торговое название Седуксен)	ампулы	мг	10	10
Лоразепам	АО Тархоминский фармацевтический завод Польфа, Польша (торговое название Лорафен)	таблетки, драже	мг	6	6
Мидазолам	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария (торговое название Дормикум)	флаконы	мг	2	2

Продолжение таблицы Г.1

1	2	3	4	5	6
Пропофол	B.Braun Melsungen, AG, Германия Fresenius Kabi Austria, GmbH, Австрия	флаконы	мг/кг	2,5	2,5
Фенитоин	ОАО Луганский химико-фармацевтический завод, Украина (торговое название Дифенин)	таблетки	мг	200-500	500
Вальпроевая кислота	Sanofi-Aventis France, Франция (торговое название Депакин) ООО Валеант, РФ (торговое название Конвулекс)	ампулы, сироп, таблетки, флаконы	мг/кг	20-30	20-30
Карбамазепин	ПФК ЗАО Обновление, РФ АО Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН, РФ Teva Pharmaceutical Industries, Ltd., Израиль (торговое название Финлепсин)	таблетки	мг	200-400 (max до 2000)	800-1200
Ламотриджин	ЗАО ГлаксоСмитКляйн Трейдинг, РФ (торговое название Ламиктал) ЗАО Канонфарма Продакшн, РФ	таблетки	мг	25-50	100-200
Топирамат	NV Janssen Pharmaceutica, ООО Джонсон&Джонсон, РФ-Бельгия (торговое название Топамакс) АО ВЕРОФАРМ, РФ (торговое название Топиромакс)	капсулы, таблетки	мг	200-400	200-400
Бензобарбитал	ФГУП Московский эндокринный завод, РФ (торговое название Бензонал) АО Татхимфармпрепараты, РФ (торговое название Бензонал)	таблетки	мг	125-250 (max до 2000)	250
Бипериден	DESMА, GmbH, Германия (торговое название Акинетон) ПАО Валента Фармацевтика, РФ (торговое название Безак)	таблетки, ампулы	мг	1-4 (max до 16)	3-4

Продолжение таблицы Г.1

1	2	3	4	5	6
Клоназепам	АО Тархоминский фармацевтический завод Польфа, Польша REMEDICA, Ltd., Кипр	таблетки	мг	1	4-8
Леветирацетам	UCB Pharma, S.A., Бельгия (торговое название Кеппра) ООО ГЕРОФАРМ, РФ (торговое название Леветинол)	флаконы, таблетки	мг	500 (max до 3000)	500
Габапентин	Pfizer Manufacturing Deutschland, GmbH, США (торговое название Нейронтин) ЗАО Канонфарма Продакшн, РФ	капсулы, таблетки	мг	900 (max до 3600)	900
Мемантин	ООО МЕРЦ ФАРМА, РФ (торговое название Акатинол Мемантин) ФГУП НИЦ ФАРМЗАЩИТА, РФ ЗАО Канонфарма Продакшн, РФ	таблетки	мг	5 (max до 20)	10
Цитофлавин	ООО НТФФ ПОЛИСАН, РФ	ампулы, таблетки	мл шт	10 2	10 2
Ноопепт	ПАО ОТИСИФАРМ, РФ	таблетки	мг	20 (max до 30)	20
Этилметил- гидроксипиридин а сулцинат	ООО НПК ФАРМАСОФТ, РФ (торговое название Мексидол) АО ФАРМСТАНДАРТ, РФ (торговое название Мексиприм)	ампулы, таблетки	мг	125-250 (max до 800)	250

Библиография

- 1 Chen H.Y., Albertson T.E., Olson K.R. Treatment of drug-induced seizures // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2016. – Vol.81(3). – P.412-419.
- 2 Янно Л.В., Федорченко А.Н., Конева Т.А. Итоги многолетних исследований профессиональной патологии в условиях получения фосфорорганических отравляющих веществ/ Научно-практическая деятельность ФГУП «НИИ ГЭПЧ» ФМБА России: Решение проблемы обеспечения химической безопасности в Российской Федерации: Труды ФГУП «НИИ ГЭПЧ» ФМБА России, посвящённые 50-летию со дня основания/ Под редакцией д-ра мед. Наук, профессора В.Р. Рембовского. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. – С.146-154.
- 3 Рембовский В.Р. Основные направления и перспективы развития научно-практической деятельности Федерального государственного унитарного предприятия «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства в системе обеспечения химической безопасности/Научно-практическая деятельность ФГУП «НИИ ГЭПЧ» ФМБА России: Решение проблемы обеспечения химической безопасности в Российской Федерации: Труды ФГУП «НИИ ГЭПЧ» ФМБА России, посвящённые 50-летию со дня основания/ Под редакцией д-ра мед. Наук, профессора В.Р. Рембовского. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. – С. 13-25.
- 4 Гладких В.Д., Назаров В.Б., Колосова Н.А. Статья. Стратегия выбора приоритетных направлений экспериментальной терапии патологических состояний, инициируемых блокаторами ГАМК-зависимых хлор-ионных каналов // Реферативный журнал «Химическая и биологическая безопасность». – Специальный выпуск, посвящённый ФЦП «Национальная система химической и биологической безопасности РФ (2009-2014). – М., 2012. – С.122-130.
- 5 Инструкция по клинике, диагностике и лечению поражений отравляющими веществами на объектах по уничтожению химического оружия №19-10. – М.: ФМБА, 2010. – 34 с.
- 6 Филлипов В.Л., Филлипова Ю.В., Криницын Н.В., Нечаева Е.Н., Касмьяненко Е.С., Колзукова О.Н., Трегубов Д.В. Оценка психического здоровья — основа раннего выявления интоксикаций у персонала объектов по уничтожению химического оружия/ Научно-практическая деятельность ФГУП «НИИ ГЭПЧ» ФМБА России: Решение проблемы обеспечения химической безопасности в Российской Федерации: Труды ФГУП «НИИ ГЭПЧ» ФМБА России, посвящённые 50-летию со дня основания/ Под редакцией д-ра мед. Наук, профессора В.Р. Рембовского. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. – С. 578-590.
- 7 Павлова А.А., Янно Л.В., Сердюкова Г.К., Лебедев Г.П. Обобщение материалов по особенностям клиники, диагностики острых и хронических интоксикаций, а также отдаленных последствий действия несимметричного диметилгидразина на человека/ Научно-практическая деятельность ФГУП «НИИ ГЭПЧ» ФМБА России: Решение проблемы обеспечения химической безопасности в Российской Федерации: Труды ФГУП

«НИИ ГЭПЧ» ФМБА России, посвящённые 50-летию со дня основания/ Под редакцией д-ра мед. Наук, профессора В.Р. Рембовского. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. – С. 499-515.

8 Александров М.В., Александрова Т.В., Черный В.С., Луцык М.А. Оценка отдаленных последствий тяжелых острых отравлений // Известия Российской Военно-медицинской Академии. – 2017. – Т.36. – №3(прил.1). – С. 75-76., Медицинская токсикология: национальное руководство/ Под ред. Е.А. Лужникова. – М.: Гэотар-Медиа, 2012. – 928 с.

9 Батоцыренова Х.В. Пути фармакологической коррекции энцефалопатии у больных с тяжёлыми формами острых отравлений ядами нейротропного действия. Дисс. на соискание учёной ст. к.м.н. – СПб., 2006. – 132 с.

10 Александров М.В. Принципы классификации ЭЭГ-паттернов, регистрируемых при острых отравлениях // Количественная ЭЭГ и нейротерапия: Матер. Междунар. конф. – СПб, 2007. – С. 13-14.

11 Аниол В.А., Иванова-Дятлова А.Ю., Тишкина А.О., Гуляева Н.В. Единичный эпизод генерализованных судорог сопровождается развитием нарушений функции кратковременной памяти у крыс/ Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга: Всероссийская конференция с международным участием (Санкт-Петербург, 24-26 июня 2014 года). Тезисы докладов. – СПб.: Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2014. – С.18

12 Hilal-Dandan R., Brunton L.L. Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics, Second Edition. – McGraw-Hill Education, 2014. – 1216 p.

13 Хоффман Р., Нельсон Л., Хауланд М.Э., Льюин Н., Фломенбау Н.М., Голдфранк Л. Экстренная медицинская помощь при отравлениях/Научный редактор – К. В. Котенко. – М.:Практика, 2010. – 1440 с.

14 Дайхес Н.А., Морозова С.В., Зайцева О.В. Новые технологии в реабилитации больных с кохлеовестибулярными нарушениями // Актуальные проблемы адаптационной, экологической и восстановительной медицины/ Под ред. Н.А. Агаджаняна, В.В. Уйба, М.П. Куликова, А.В. Кочеткова. – М.: Медика, 2006. – С. 146-151.

15 Гладких В.Д. Цитопротекция в системе медицинской реабилитации пострадавших с острыми экзогенными отравлениями / Антidotная терапия отравлений высокотоксичными веществами в условиях чрезвычайных ситуаций. Руководство/ Под научной редакцией д.м.н., профессора В.Д. Гладких, д.м.н., профессора С.Х. Сарманаева, к.м.н., доцента Ю.Н. Остапенко// Федеральное медико-биологическое агентство. – М.: Комментарий, 2014. – С. 228-250.

16 Сарманаев С.Х., Арбузов И.Л. Антidotная терапия отравлений компонентами ракетных топлив и ядовитыми техническими жидкостями/ Антidotная терапия отравлений высокотоксичными веществами в условиях чрезвычайных ситуаций. Руководство / Под научной редакцией д.м.н., профессора В.Д. Гладких, д.м.н., профессора С.Х. Сарманаева, к.м.н., доцента Ю.Н. Остапенко// Федеральное медико-биологическое агентство. – М.: Комментарий, 2014. – С. 167-197.

17 Методические указания по порядку применения медицинских средств противохимической защиты. – М.: ГВМУ МО РФ, 2011. – 40 с.

18 McDonough J.H.Jr., Shih T.M. Neuropharmacological mechanisms of nerve agent-induced seizure and neuropathology // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 1997. – Vol.21(5). – P.559-579.

19 Гладких В.Д., Баландин Н.В., Колосова Н.А., Петров А.Н., Зайцева М.А., Мелехова А.С., Войцехович К.О. Антиконвульсанты в токсикологической практике / Под ред. проф. В.Д. Гладких. М.: Комментарий, 2017. – 240 с.

20 Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Баранов Д.А., Иванова А.А., Батоцыренов Б.В., Лоладзе А.Т. Роль нарушений газообменных функций легких в формировании когнитивно-мнестических нарушений у больных в критическом состоянии при острых отравлениях нейротропными веществами // *Известия Российской Военно-медицинской Академии.* – 2017. – Т.36, №3(прил.1). – С.104.

21 Батоцыренова Х.В., Ливанов Г.А., Шестова Г.В., Сизова К.В., Великова В.Д. Использование цитофлавина в профилактике и лечении когнитивно-мнестических нарушений у больных с тяжелым токсикогипоксическим поражением головного мозга. // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2012. – Т. 75. – № 9. – С.28-31.

22 Кравченко Е.В. Понтелеева И.В., Трофимов С.С., Лапа В.И., Островская Р.У., Воронина Т.А. Оригинальный ноотропный и нейропротективный препарат ноопепт усиливает противосудорожную активность вальпроата у мышей. // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2009. – Т.72. – №6. – С.15-17.

МР ФМБА России

Министерство здравоохранения Российской Федерации

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

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


**Разработка методологии диагностики и фармакологической коррекции последствий
отравлений веществами судорожного действия**

Методические рекомендации

МР ФМБА России

Директор Института, д.м.н.




М.Б. Иванов

Учёный секретарь, к.б.н.


И.А. Шабунова

Главный метролог


И.В. Александрова

Исполнители:

Научный руководитель –
заведующий лабораторией, д.м.н.


А.Н. Петров

Ответственный исполнитель –
научный сотрудник


К.О. Войцехович