

МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА ПРИ ОТРАВЛЕНИИ КОНВУЛЬСАНТАМИ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОГО РЯДА

В. Н. Зорина [✉], Е. А. Евдокимова, В. Л. Рейнюк

Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Фосфорорганические соединения (ФОС) и карбаматы — распространенная причина отравлений, ассоциированных с развитием судорожного синдрома. Эти холинергические вещества образуют связь с ацетилхолинэстеразой (АХЭ), что способствует накоплению ацетилхолина в нервных синапсах и приводит к характерным токсическим проявлениям, в том числе к развитию судорог. Стандартная антидотная терапия обеспечивает достаточный контроль симптомов, ослабляет судороги и снижает смертность только при назначении на самой ранней стадии отравления либо при профилактическом введении. Традиционно применяют атропин, который блокирует мускариновые холинергические рецепторы в парасимпатической нервной системе и уменьшает активность сокращения гладких мышц, а также оксимы, реактивирующие обратимо ингибированную АХЭ в никотиновых холинергических синапсах скелетных мышц. Если их недостаточно, для купирования судорог и профилактики развития органических повреждений головного мозга, посттравматической эпилепсии применяют средства бензодиазепинового ряда, взаимодействующие с рецепторами γ -аминомасляной кислоты. Единых официальных руководств на случай, когда антидоты не действуют или действуют недостаточно эффективно, не существует. Нежелательные побочные эффекты и прогрессирующее снижение эффективности существующих средств через 30 мин после воздействия ФОС обуславливают необходимость поиска новых средств. Среди разрабатываемых подходов — комбинированные схемы лечения, новые лекарственные формы, создание оригинальных или модификация существующих молекул, рассмотрению которых посвящен настоящий обзор.

Ключевые слова: судорожный синдром, нейротоксиканты, фосфорорганические соединения, холинергические вещества, антиконвульсант, антидоты, терапия, профилактика

Вклад авторов: В. Н. Зорина — анализ литературных данных, написание статьи; Е. А. Евдокимова — нормоконтроль, составление списка литературы; В. Л. Рейнюк — внесение дополнений и уточнений в текст рукописи.

✉ **Для корреспонденции:** Вероника Николаевна Зорина
ул. Бехтерева, д. 1, г. Санкт-Петербург, 192019, Россия; uchsovet@toxicology.ru

Статья получена: 21.04.2022 **Статья принята к печати:** 15.05.2022 **Опубликована онлайн:** 05.06.2022

DOI: 10.47183/mes.2022.019

METHODS FOR PREVENTION AND TREATMENT OF CONVULSIVE DISORDERS ASSOCIATED WITH CHOLINERGIC CONVULSANT INTOXICATION

Zorina VN [✉], Evdokimova EA, Rejniuk VL

Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia

Organophosphates (OPs) and carbamates are a common cause of intoxication associated with convulsive disorders. These cholinergic substances form a bond with acetylcholinesterase (AChE), thus contributing to accumulation of acetylcholine in synapses and causing typical manifestations of toxicity, including seizures. Standard antidote therapy provides sufficient symptom control, reduces seizures and decreases mortality only in case of prescription at the early stage of poisoning or preventive administration. Traditionally, atropine is used, that blocks the activity of the muscarinic cholinergic receptors in the parasympathetic nervous system and reduce the smooth muscle contraction activity, along with oximes that reactivate the reversibly inhibited AChE in the nicotinic acetylcholine receptors found in skeletal muscle. If these are not sufficient, benzodiazepines that interact with γ -aminobutyric acid receptors are used to jugulate seizures, prevent organic brain disease and post-traumatic epilepsy. There are no unified guidelines for the cases of antidotes having no effect or insufficient efficacy of antidotes. Unwanted side effects of the existing drugs and progressive decrease of efficiency within 30 min after exposure to OPs necessitate the search for new agents. Combination therapy, new dosage forms, developing original molecules or modifying the existing ones are among the developed approaches discussed in our review.

Keywords: convulsive syndrome, neurotoxicants, organophosphates, cholinergic, anticonvulsant, antidotes, therapy, prevention

Author contribution: Zorina VN — literature analysis, manuscript writing; Evdokimova EA — compliance check, compilation of reference list; Rejniuk VL — additions and amendments to the manuscript.

✉ **Correspondence should be addressed:** Veronika N. Zorina
Bekhtereva, 1, Saint-Petersburg, 192019, Russia; uchsovet@toxicology.ru

Received: 21.04.2022 **Accepted:** 15.05.2022 **Published online:** 05.06.2022

DOI: 10.47183/mes.2022.019

Распространенность и патогенетические механизмы отравления конвульсантами холинергического ряда

Интоксикации конвульсантами химической природы сопровождаются генерализованным судорожным синдромом в виде однократных либо повторных судорог или симптоматического эпилептического статуса [1]. Механизмы развития судорожной активности включают стимуляцию возбуждения или ингибирование тормозных путей в

центральной нервной системе (ЦНС) [2]. Нейротоксиканты могут влиять на нейромедиаторы (синтез, хранение, высвобождение, обратный захват), рецепторы (структуру, активность экспрессии, сродство к нейромедиаторам), а также механизмы сопряжения с эффекторной системой клетки при взаимодействии рецептор-лиганд [3].

Наибольший вклад в отравления, связанные с развитием судорожного синдрома, вносят фосфорорганические соединения (ФОС), выпускаемые в форме сложнэфирных,

амидных или тиоловых производных фосфорной, фосфоновой или фосфиновой кислот. Запрет на применение и утилизация химического оружия снизили риск поражения населения ФОС, но не свели его к нулю, поскольку ФОС широко используют в агрохимическом производстве (пестициды), они являются компонентами лекарственных препаратов [4, 5], входят в состав пластификаторов и многих полимерных материалов, их по-прежнему используют в террористических актах [6]. Пестициды, гербициды и инсектициды вносят основной вклад в структуру острых отравлений в развивающихся странах [4, 6, 7], занимают более 40% в структуре профессиональной патологии сельской местности. Страдает преимущественно население трудоспособного возраста, высок процент случаев продолжительной утраты трудоспособности или инвалидности. Ежегодно в мире от отравления ФОС страдает до миллиона человек, из них около 300 000 умирают. В 2020 г. сообщали уже о 3 млн и даже 5 млн случаев [4, 5]. Только от отравления инсектицидами ежегодно умирают около 100 000 человек. Самоотравление высокими дозами инсектицидов нередко приводит к смерти от сердечно-сосудистого шока, всего 22% отравленных с внебольничной остановкой сердца доживают до госпитализации и 10% — до выписки [8].

По механизму действия ФОС относят к холинергическим веществам. При передаче нервного импульса депонированный в пресинаптических везикулах нейронов ацетилхолин выделяется в синаптическую щель и взаимодействует с двумя видами холинорецепторов — никотиновыми (напрямую взаимосвязанными с ионными каналами) и мускариновыми (опосредованно влияющими на проницаемость ионных каналов). Ацетилхолин разрушается ферментом ацетилхолинэстеразой (АХЭ), что быстро прекращает передачу сигнала и высвобождает молекулу АХЭ для новой реакции [2]. ФОС структурно подобны ацетилхолину, но способны образовывать прочную связь с АХЭ, блокируя ее функции. Отравление ФОС происходит в две фазы: обратимое ингибирование АХЭ, когда связь еще может гидролизироваться (спонтанно либо под воздействием антидотов), что приводит к восстановлению функции фермента, а затем «созревание» или «старение» связи, когда фермент ингибируется уже необратимо [4, 7]. Чем «тяжелее» радикалы (R⁻) в структуре ФОС, тем выше скорость старения [6]. Формирующийся при отравлении ФОС дефицит АХЭ способствует чрезмерному накоплению ацетилхолина в нервных или мионейрональных синапсах периферической и центральной нервных систем, что в конечном счете приводит к характерным токсическим проявлениям (холинергический токсический синдром), развитию судорог, брадикардии, бронхоспазма, вплоть до смертельного исхода [4, 7, 9]. После раннего приступа судорог наступает смешанная холинергическая и нехолинергическая фаза, которая переходит в нехолинергическую, ассоциированную с глутаматергической эксайтотоксичностью и повреждением нейронов [2, 9].

Под действием ФОС высвобождаются медиаторы воспаления, увеличивающие тяжесть последующих судорожных припадков и усиливающие эпилептогенез. Показано значительное повышение уровней провоспалительных цитокинов (IL1b, TNF α , IL6) и простагландина E₂ через 2–24 ч после воздействия ФОС [10]. Активное высвобождение глутамата из пресинаптических окончаний повышает внутриклеточное содержание кальция за счет ингибирования калиевых каналов типа KCNQ2/3, стимулирует другие физиологические и

метаболические эффекты. После острого отравления ФОС могут развиваться хронические невропатологические осложнения вследствие инициации нейродегенеративных процессов, вызванных эксайтотоксическими и нейровоспалительными реакциями [9, 11–13]. Помимо холинергических и глутаматергических эффектов, инсектициды ингибируют активность моноацилглицерин-липазы, что приводит к повышению концентрации каннабиноидного агониста 2-арахидоноилглицерина в головном мозге. Инсектициды также ингибируют разлагающую эндоканнабиноиды амидгидролазу жирных кислот (FAAH) [8]. Возможно прямое сенсibiliзирующее воздействие ФОС на холинорецепторы.

Сходной с ФОС биологической активностью обладают карбаматы (производные карбаминовой кислоты), входящие в состав пестицидов, гербицидов, фунгицидов, инсектицидов, а также присутствующие в составе лекарственных препаратов, в том числе средств для лечения болезни Альцгеймера, миастении, глаукомы [7]. Отравление карбаматами, схожее по механизмам с отравлением ФОС, имеет некоторые особенности [7, 8]. Карбаматы не требуют метаболических преобразований для активации [7], появление клинических признаков отравления отмечают практически сразу после всасывания [14]. Связь карбамат-АХЭ слабее, чем связь с ФОС: фермент быстрее спонтанно гидролизует, и связь не «старееет» [7]. Однако по токсичности карбаматы сопоставимы с ФОС — описаны случаи развития дыхательной недостаточности через 12 ч после отравления [14]. Помимо антихолинэстеразного, карбаматы обладают прямым холиномиметическим действием на холинорецепторы синапсов [3].

Анализ социального статуса отравившихся ФОС и карбаматами дал неожиданные результаты: 23% пострадавших были фермерами, 27% — временными работниками, 21% — домохозяйками, 11% — постоянными сотрудниками и 8% — студентами [5]. Таким образом, помимо риска отравления на производстве с вредными условиями труда или при террористическом акте, достаточно широко распространены случайные или намеренные самоотравления, токсические эффекты при передозировке лекарственных средств, что обуславливает актуальность разработки средств купирования судорожного синдрома.

Целью обзора было проанализировать опубликованные данные о существующих и разрабатываемых методах профилактики и терапии судорожного синдрома при отравлении конвульсантами холинергического ряда и определить наиболее перспективные направления дальнейшей разработки лекарственных средств и комплексных подходов к лечению. Для этого использовали базы данных РИНЦ, PubMedNet. Поиск выполняли по ключевым словам («антидот», «фосфорорганические соединения», «антиконвульсант», «противосудорожное средство» и др.) среди работ, опубликованных за последние 10 лет.

Стандартные методы лечения

При отравлении ФОС особенно важно своевременно оказать помощь пострадавшему. Стандартная антидотная терапия обеспечивает достаточный контроль симптомов, ослабляет судороги и снижает смертность только при назначении на самой ранней стадии отравления либо при профилактическом введении [4].

Обычно применяют комплексное лечение — оксигенацию, деконтаминацию кожных покровов и

слизистых оболочек, по возможности гемодиализ. Атропинизацию начинают до введения кислорода, поскольку отсутствие контроля секреции затрудняет оксигенацию [7]. При этом атропин блокирует мускариновые холинергические рецепторы в парасимпатической нервной системе, уменьшая активность сокращения гладких мышц [2, 4], но не оказывает выраженного терапевтического эффекта при токсическом поражении ЦНС [11] ввиду сложности преодоления гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Не выражено и его воздействие на холинергические синапсы скелетных мышц. На никотиновые эффекты ФОС (спазмы и фасцикуляции) атропин не действует [9]. При введении атропина на фоне выраженной гипоксии возможен смертельный исход вследствие блокады окончаний блуждающего нерва и фибрилляции желудочков сердца [3].

Для реактивации АХЭ рекомендовано использование оксимов (обидоксим, метоксим, азоксим и др.), чаще всего 2-пралидоксима хлорида (2-PAM) [4, 6, 13, 15]. На ранней стадии отравления оксими эффективно реактивируют обратимо ингибированную АХЭ в никотиновых холинергических синапсах скелетных мышц. Однако после «созревания» связи и необратимой инактивации АХЭ оксими практически бесполезны, к тому же у них есть сложности с преодолением ГЭБ [9, 11]. Оксими первого поколения токсичны, при их взаимодействии с ФОС возможно накопление токсичного комплекса ФОС–оксим в организме [3, 6]. У оксимов второго поколения (Н-оксими, включая HI-6, HLo-7, HGG-42) выше фармакологическая активность и биодоступность, ниже токсичность, однако многие из них нестабильны в водных растворах [6]. Среди второго поколения оксимов хорошую клиническую историю имеет леветирацетам [16]. Карбоксим, разработанный еще в СССР, более стабилен в водных растворах, лучше преодолевает ГЭБ. Он значительно эффективнее оксимов первого поколения. Разрабатывают новые реактиваторы АХЭ на основе амидинов и гидразонов. При этом ни один реактиватор АХЭ не является антидотом широкого спектра действия, эффективным при отравлении любыми разновидностями ФОС. Проводят эксперименты по комбинированию оксимов, например 2-PAM и карбоксима, карбоксима и атропина для повышения индекса защиты [6]. Применяют и обратимые ингибиторы АХЭ (пиридостигмин, аминостигмин, физостигмин, галантамин) [3, 4, 9, 12]. Они малотоксичны, но эффективны только при профилактическом введении.

Когда эффективности антидотов первой линии недостаточно, дополнительно применяют противосудорожные средства, в том числе для профилактики развития органических повреждений головного мозга и посттравматической эпилепсии [4, 15]. Используют препараты бензодиазепинового ряда, чаще всего диазепам или лоразепам в высоких дозах. Фармакологическая эффективность бензодиазепинов основана на их взаимодействии с рецепторами γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и модуляции процессов нейротрансмиссии [17]. В последнее время рекомендуют применение мидазолама, препарата имидазобензодиазепинового ряда, продемонстрировавшего преимущества при сравнительном изучении фармакокинетики [4, 13, 15], разрабатывают новые препараты [4, 18]. При поражении ФОС препараты бензодиазепинового ряда необходимо применять как можно раньше: введение бензодиазепинов в течение первых 30 мин купирует судороги в большинстве случаев [4, 19], через 40 мин

их эффективность уже значительно снижена [4, 15], а через 60 мин после воздействия ФОС бензодиазепины малоэффективны — вне зависимости от общей дозы и количества, преодолевшего ГЭБ [9]. Несмотря на высокую противосудорожную активность и терапевтическую широту бензодиазепинов, устранение судорожного синдрома не защищает жизнь пострадавшего — смерть может наступить и при полном купировании судорог [3]. Описаны случаи невосприимчивости к диазепаму и мидазоламу, которую связывают с опосредованными ФОС нарушениями взаимодействия с рецепторами-мишенями или утратой рецепторов (через 10–20 мин рецепторы к бензодиазепинам исчезают более чем у 50% нейронов), с гибелью нейронов и сопутствующим воспалением [9, 15, 20]. При нарушении функции ГЭБ лейкоциты и альбумин проникают в ЦНС, астроциты активируются альбумином, увеличивается продукция провоцирующего судороги цитокина IL1 β , образуется избыток TGF β , отрицательно влияющий на передачу сигналов в ЦНС. Развивающееся воспаление действует на нейромодуляторы, регуляторно-транспортные белки и способствует возникновению припадков, не поддающихся контролю при применении бензодиазепинов [21].

Для профилактики или экстренной терапии интоксикации ФОС применяют единовременное введение атропина, оксимов (обидоксим, 2-PAM, HI-6) и препаратов, влияющих на ГАМК (диазепам, авизафон). В профилактических антидотах иногда дополнительно используют пиридостигмин [22]. Выпускают автоинжекторы с антидотами — например, двухсекционные MARK-1, DuoDote содержат атропин (2,1 мг/0,7 мл) и 2-PAM (600 мг/2 мл), автоинжектор IM содержит 2 мг атропина и 200 мг хлорида обидоксима, известны трехсекционные автоинжекторы (атропин, оксим и диазепам) [4, 13, 23]. Допускается использование смеси сульфата атропина и обидоксима [23], анонсирован выпуск автоинжекторов с мидазоламом вместо диазепама [13]. Однако даже сочетанные и профилактические схемы введения антидотов, снижающие немедленную летальность, не всегда подавляют судорожную активность, если атропин не введен очень быстро и в высокой дозе [22]. Автоинжекторы имеют ограничения — например, детям можно вводить «взрослую» дозу атропина, но «взрослая» доза пралидоксима для ребенка слишком велика [23].

В настоящее время не существует единого официального руководства на случай, если антидоты не действуют или действуют недостаточно эффективно. При неэффективности догоспитального применения бензодиазепинов лечение чаще всего проводят по клиническим протоколам для эпилептического статуса неспецифической этиологии [19]. В клинической практике применяют противосудорожные препараты, в том числе леветирацетам, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин и вальпроаты. Известно, что фенитоин (фосфенитоин) стабилизирует неактивную форму нейрональных потенциалзависимых натриевых каналов, но имеет побочные эффекты в виде аритмогенности. Фенобарбитал (барбитурат длительного действия) влияет на ГАМК, ионотропные глутаматные рецепторы AMPA, ингибирует высвобождение нейромедиаторов, но может избыточно угнетать функции ЦНС, в том числе дыхательную. Леветирацетам подавляет высвобождение нейротрансмиттеров за счет связывания с белком синаптических везикул 2A (SV2A), предполагается возможность модуляции рецепторов глутамата (в основном AMPA). Лакозаמיד усиливает медленную

инактивацию потенциалзависимых натриевых каналов, но может вызывать нарушение сердечной проводимости [21]. Прегабалин и тиагабин блокируют кальциевые каналы [24]. Четких данных по сравнению эффективности этих лекарственных средств нет. По данным ряда клинических исследований она примерно одинакова и составляет около 50% [4, 19].

В эксперименте на крысах под воздействием ФОС внутривенное введение мидазолама и лоразепама в высоких дозах (четырёхкратное превышение терапевтической дозы) подавляло судороги только в 10 и 6% случаев. В другом эксперименте при продолжении или рецидивировании судорожного синдрома сначала большую эффективность по сравнению с вальпроевой кислотой показал фенобарбитал (56% против 35%), однако он обеспечивал длительное облегчение только в 19% случаев [19]. При тестировании прегабалина, леветирацетам и вальпроевой кислоты в качестве препаратов второй линии (в случаях рефрактерного эпилептического статуса), поведенческий ответ у крыс был отсрочен на 30–60 мин (по сравнению с диазепамом и кетамин). Судороги прекращались только при снижении уровня ацетилхолина более чем на 50%. Прегабалин и вальпроевая кислота купировали судороги, но животные не приходили в сознание. Леветирацетам прекращал судороги, крысы приходили в сознание, но страдали от тремора. При этом леветирацетам действовал медленнее, чем прегабалин и вальпроевая кислота. Механизм действия этих препаратов до конца не ясен — предполагают, что они могут снижать активность высвобождения ацетилхолина и глутамата [16].

Если противосудорожные средства не способствуют прекращению судорожной активности, применяют введение общих анестетиков, таких как кетамин, пентобарбитал или пропофол, в течение 24–48 ч [4, 19]. Подтверждена эффективность дополнительного применения кетамина (ингибитор каналов NMDA-глутаматных рецепторов, взаимодействует с опиоидными, моноаминергическими, мускариновыми и никотиновыми рецепторами, воздействует на L-кальциевые и натриевые ионные каналы и модулирует действие цитокинов, включая IL1, IL6, IL8, IL10, TNF α) после применения антидотов первой линии и бензодиазепинов. В эксперименте установлено, что применение кетамина или пропофола позволяет купировать судороги у крыс, резистентных к воздействию бензодиазепинов [19, 21].

Отдельного внимания заслуживают вальпроевая (2-пропилвалериановая) кислота [16] и ее производные (вальпроаты). Механизм их действия состоит в пре- и постсинаптической модуляции ГАМКергической передачи (вальпроаты повышают синтез и высвобождение, а следовательно, и ингибирующую активность ГАМК, потенцируют ГАМКергическую передачу, непосредственно воздействуют на рецепторы ГАМК за счет снижения активности высвобождения β -гидрооксиглутаматной кислоты, оказывающей возбуждающее действие) [25–27]. Вальпроевая кислота оказывает прямое действие на мембраны клеток, уменьшая параксизмальные разряды нейронов, модулирует натриевые, кальциевые и калиевые каналы. Кроме того, вальпроевая кислота модулирует активность глутамата. Вальпроаты могут повышать внеклеточный уровень серотонина и дофамина в гиппокампе. Высказаны предположения об эпигенетическом воздействии вальпроевой кислоты и ее способности модулировать нейрогенез. Описаны нейротропные свойства вальпроатов.

Продемонстрирована эффективность вальпроевой кислоты при генерализованных припадках у эпилептиков [25, 26], однако эффективная доза вальпроевой кислоты значительно превышает таковую у бензодиазепинов. В экспериментах по изучению эффективности вальпроевой кислоты при внутрибрюшинном введении крысам только высокие дозы (≥ 150 мг/кг) подавляли генерализованные судороги [28]. При внутривенном введении крысам в эксперименте в случаях индуцированного ФОС резистентного к бензодиазепинам эпилептического статуса производные вальпроевой кислоты демонстрировали эффективность в значительно меньших дозах [19].

Альтернативные методы лечения

Нежелательные побочные эффекты и прогрессирующее снижение эффективности существующих препаратов через 30 мин после воздействия ФОС обуславливают необходимость поиска новых средств. Поскольку ФОС действуют быстро, во многих случаях экстренная медицинская помощь опаздывает, поэтому требуются универсальные и быстродействующие противосудорожные средства с возможностью наиболее простого варианта введения [25]. В числе применяемых подходов — комбинированные схемы лечения, новые лекарственные формы, создание оригинальных или модификация существующих молекул.

Комбинированное применение препаратов

Ранняя политерапия (например, сочетающая бензодиазепины с препаратами второй линии или антагонистами NMDA-рецептора) может усиливать контроль над приступами при незначительном усилении побочных эффектов, однако завершённые клинические исследования немногочисленны [21]. Политерапия также может уменьшать количество побочных эффектов за счет снижения доз используемых препаратов и возникновения синергического эффекта [29]. В частности, в эксперименте на крысах сочетание мидазолама, кетамина и вальпроата значительно уменьшало частоту и продолжительность судорог по сравнению с монотерапией более высокими дозами [20]. Сочетанное применение вальпроатов с диазепамом способствует активации нейрогенеза [10], вальпроаты также пытаются сочетать с карнитином [21]. Комбинирование мидазолама с дексмететомидином (антагонист $\alpha 2$ -адренергических рецепторов) превосходит по эффективности монотерапию мидазоламом при снижении судорожной активности у крыс, в том числе при введении через 60 мин после инициации судорожного синдрома [29]. В эксперименте на крысах назначение вальпроата натрия после применения мидазолама снижало частоту и продолжительность судорог, а дополнительное назначение анестетика лозартана снижало количество повреждений головного мозга [30]. Сочетание 3 мг/кг мидазолама, 30 мг/кг кетамина и 90 мг/кг вальпроата в эксперименте на крысах продемонстрировало значительное уменьшение количества и продолжительности судорог по сравнению с монотерапией высокими дозами мидазолама. Эффект наблюдали и через 40 мин после воздействия ФОС, когда мидазолам был уже неэффективен [20].

Изучена эффективность дополнительного применения проциклидина в эксперименте на крысах, отравленных ФОС, при внутрибрюшинном введении в тройном (проциклидин 6 мг/кг, диазепам 10 мг/кг и пентобарбитал

30 мг/кг) и двойном (проциклидин 10 мг/кг и пропופол 50 мг/кг) сочетании. В первом случае через 30–40 мин после отравления судороги купировались, но с 43%-й летальностью и развитием невропатологии у выживших. Во втором случае судороги купировались, но 17% крыс все же умерли в течение 24 ч. При сочетании леветирацетама (50 мг/кг) с проциклидином (10 мг/кг) или карамифеном (10 мг/кг) в большинстве случаев судороги подавлялись, но иногда требовалось добавить мекамиламин. Проциклидин давал лучший эффект, чем карамифен, его профилактическое применение (за 20 мин до отравления ФОС) было гораздо эффективнее введения после отравления. Комбинация атропина и кетамина оказывала противосудорожное действие при введении через 30–120 мин после отравления [22].

В эксперименте на животных действие диазепама (10 мг/кг) усиливалось за счет дополнительного введения флупиртина (50 мг/кг) [12]. Применение нейротектора мемантина в дополнение к бензодиазепинам продемонстрировало слишком узкий терапевтический индекс [4].

Новые неинвазивные лекарственные формы

Перспективными представляются повышение биодоступности и упрощение введения зарегистрированных субстанций за счет разработки неинвазивных лекарственных форм (назальные формы, аэрозоли, защечные растворы). При интраназальном введении хорошее кровоснабжение слизистой оболочки носа может обеспечить фармакокинетическое преимущество: лекарство попадает напрямую в ЦНС и большой круг кровообращения. Замедление всасывания требует повышения дозы, увеличивающего риск передозировки. Однако спреи с препаратами бензодиазипинового ряда рекомендуют даже детям в качестве седативного средства. Согласно результатам метаанализа опыта применения интраназальных форм у детей в качестве седативного средства, мидазолам превосходит по эффективности диазепам. Лоразепам имеет 80%-ю биодоступность, время достижения максимальной концентрации составляет 30 мин, что почти в два раза быстрее, чем при внутримышечном введении, нет существенных отличий в скорости и продолжительности действия при сравнении с внутривенной формой. При купировании судорожных приступов не выявлены отличия по эффективности интраназальной формы мидазолама от внутривенной и ректальной форм диазепама. Среднее время прекращения приступов после введения мидазолама составляло 3–4 мин, максимальная концентрация в плазме крови достигалась через 25 мин, а клинически значимая концентрация — в течение 10 мин [31]. Большинство интраназальных форм бензодиазепинов и трансбуккальная форма мидазолама зарегистрированы только как седативные и снотворные средства, однако в США зарегистрирован назальный спрей на основе диазепама VALTOCO, который показан к применению в качестве противосудорожного средства.

Протестированные на крысах назальные спреи с атропином демонстрируют сопоставимую с парентеральной формой введения эффективность, быструю системную абсорбцию. Проведены ограниченные клинические исследования назальных капель атропина с хитозаном, пик концентрации отмечали через 30 мин. Нанокристаллы атропина в виде сухого порошка для ингаляций оказались неэффективными: через 15 мин у

добровольцев наблюдали только небольшой пик в крови, второй пик через 60 мин был связан с абсорбцией вещества в ЖКТ. В эксперименте на добровольцах для достижения концентрации в крови, равноценной однократной внутримышечной инъекции (2 мг) потребовалось шесть ингаляций порошком атропина (в дозе 0,4 мг/ингаляция), что сочли малоперспективным [4].

Разработана сублингвальная быстро распадающаяся таблетка атропина, сопоставимая по проницаемости с раствором, однако биоэквивалентная сублингвальная доза атропина не установлена [4].

Разработка новых производных вальпроевой кислоты

Применение вальпроевой кислоты в качестве антидота малоприменяемо из-за большой дозы, необходимой для эффективного купирования судорог. Однако амидные производные (например, новое производное вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола (вальпрозоламид)) демонстрируют в экспериментах более высокую противосудорожную активность и меньшую нейротоксичность. Значения DL_{50} и TD_{50} вальпрозоламида при внутрибрюшинном введении мышам составляли 924,8 (756,9–1063,7) мг/кг и 456,7 (325,4–603,6) мг/кг [32].

Валноктамид более эффективен и имеет меньше побочных эффектов, чем вальпроат натрия [21]. Его тестировали на крысах разного возраста (21-, 28- и 70-дневных) — значения ED_{50} составили 34–165 мг/кг. Только у 9% животных развивались спорадические кратковременные эпизоды судорожной активности через 2–3 ч после начала лечения. Показана эффективность валноктамида при внутрибрюшинном введении на крысах и морских свинок (ED_{50} 62–80 мг/кг), в том числе при отсроченном применении и в комбинации с диазепамом в дозе 2,2 мг/кг (монотерапия диазепамом в указанной дозе неэффективна) [28].

Сек-бутилпропилацетамид (SPD) — более мощный гомолог валноктамида, что показано в экспериментах на крысах [21]. У SPD и валноктамида ED_{50} составляет около 65 мг/кг, в то время как у вальпроевой кислоты — 366 мг/кг. Препарат тестировали на мышах, крысах и морских свинок. При применении через 30 мин после воздействия ФОС на модели судорожного синдрома у крыс (внутрибрюшинное введение) диазепам, вальпроевая кислота, валноктамид были неэффективны, а суспензия SPD в дозе 84 мг/кг подавляла судороги [33].

На мышах продемонстрирована противосудорожная эффективность N-замещенных вальпроамидов при внутрибрюшинном введении [26]. Пролонгированная форма вальпроевой кислоты (в виде пролекарства, активируемого в процессе метаболизма) селективно связывалась с белком-транспортером аминокислот (LAT1) в эксперименте на животных, что способствовало более эффективному проникновению в ЦНС и главному высвобождению активного компонента [34]. Амидные производные вальпроевой кислоты (RDG1–RDG8) более активны, чем вальпроат натрия в эксперименте [27].

Другие методы лечения

Из разрабатываемых противоэпилептических препаратов бриварацетам в доклинических исследованиях ингибировал высвобождение нейротрансмиттеров, эффективнее связывался с белком SV2A, чем леветирацетам, быстрее действовал, имел меньшее количество побочных эффектов.

В доклинических исследованиях был эффективен перампанел (селективный антагонист глутаматного рецептора AMPA) [21]. Разрабатывают новый антагонист ионотропных глутаматных рецепторов AMPA и KAR [29].

В случаях, если после контакта с ФОС прошло более 30 мин, предложено использовать нейростероидные препараты [9]. Есть предположение, что они действуют как положительные аллостерические модуляторы (в наномолярных концентрациях) и прямые активаторы (в микромолярных концентрациях) всех изоформ рецептора ГАМК (синаптические и внесинаптические рецепторы). Применение эндогенных нейростероидов (аллопрегнанолон) экономически нецелесообразно, однако синтетические нейростероиды (альфаксолон, ганаксолон) более активны при пероральном приеме и имеют в 4–6 раз более длительный период полувыведения. В эксперименте на крысах показана эффективность ганаксолона при внутримышечном введении: монотерапия предотвращала гибель нейронов, снижала потерю тормозных интернейронов, сочетание с мидазоломом повышало эффективность. Аналоги ганаксолона SGE-516 усиливали токи ГАМК [9, 21].

Дифенгидрамин продемонстрировал схожую эффективность с атропином при отравлении ФОС. Выявлена антидотная активность хлорфенирамина и прометазина в эксперименте. Предложено использовать антигистаминные препараты с центральной антимиускариновой активностью. Монотерапия гликопирролатом, реализующим эффекты через периферические рецепторы, или его комбинация с атропином позволяет снизить смертность, однако изменения выраженности холинергических токсических эффектов отсутствуют [4, 7].

Изучено воздействие на цитокиновый профиль введением IL1RA в дополнение к диазепаму. Каннабиноиды усиливают действие вальпроатов, однако прямое противосудорожное действие не доказано [21].

Изучено дополнительное применение ингибиторов гистондеацетилазы в целях воздействия на экспрессию ряда генов, включая усиление экспрессии белков

теплового шока и нейротрофического фактора головного мозга для нейропротекции. Предложено применять белки теплового шока (например, HSP-70), предотвращающие денатурацию белков и нежелательную агрегацию полипептидов, проведено тестирование некоторых противовоспалительных препаратов [10]. В числе других средств, изученных на предмет улучшения контроля над приступами 2-дезоксиглюкоза, гуперзин А, имепитоин, миноклицин, питолизант, глибенкламид, антагонист рецептора P2X7, буметанид, бикарбонат натрия, инфузии блокаторов кальциевых каналов, препараты с неустановленным механизмом противосудорожного действия, например клонидин [3, 4, 8, 21]. Однако все эти методы не самодостаточны и недостаточно эффективны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, стандартная антидотная терапия отравлений ФОС эффективна только при очень раннем применении. Единые рекомендации по оказанию помощи пострадавшим с судорожным синдромом в случае неэффективности стандартной терапии отсутствуют. Нет единых рекомендаций по купированию судорог в случае их повторного возникновения при длительной транспортировке пострадавшего. Ни один зарегистрированный препарат не обеспечивает комплексную защиту от воздействия нейротоксикантов. Это обуславливает необходимость продолжения исследований по разработке новых средств купирования судорожного синдрома при отравлении конвульсантами холинергического ряда. Наиболее перспективными представляются создание новых лекарственных средств на основе сочетаний зарегистрированных субстанций для достижения кумулятивного эффекта, разработка новых лекарственных форм, повышающих биодоступность препаратов, разработка новых оригинальных веществ путем модификации химического синтеза соединений, обладающих противосудорожной активностью.

Литература

1. Разработка методологии диагностики и фармакологической коррекции последствий отравлений веществами судорожного действия. Методические рекомендации МР ФМБА России 12.08-18. М., 2018; 44 с.
2. Phillips HN, Tormoehlen L. Toxin-induced seizures. *Neurol Clin.* 2020; 38 (4): 867–79.
3. Куценко С. А., редактор. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита. СПб.: Фолиант, 2004; 528 с.
4. Alozi M, Rawas-Qalaji M. Treating organophosphates poisoning: management challenges and potential solutions. *Crit Rev Toxicol.* 2020; 50 (9): 764–79.
5. Reddy BS, Skaria TG, Polepalli S, Vidyasagar S, Rao M, Kunhikatta V, et al. Factors associated with outcomes in organophosphate and carbamate poisoning: a retrospective study. *Toxicol Res.* 2020; 36 (3): 257–66.
6. Гладких В. Д., Назаров В. Б. Реактиваторы холинэстеразы в терапии отравлений нейротропными физиологически активными веществами. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2014; 1 (47): 54–6.
7. King AM, Aaron CK. Organophosphate and carbamate poisoning. *Emerg Med Clin North Am.* 2015; 33 (1): 133–51.
8. Eddleston M. Novel clinical toxicology and pharmacology of organophosphorus insecticide self-poisoning. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2019; 59: 341–60.
9. Reddy DS. Mechanism-based novel antidotes for organophosphate neurotoxicity. *Curr Opin Toxicol.* 2019; 14: 35–45.
10. Araujo Furtado M, Rossetti F, Chanda S, Yourick D. Exposure to nerveagents: from status epilepticus to neuroinflammation, brain damage, neurogenesis and epilepsy. *Neurotoxicology.* 2012; 33 (6): 1476–90.
11. Jett DA, Spriggs SM. Translational research on chemical nerve agents. *Neurobiol Dis.* 2020; 133: 104335.
12. Williamson J, Singh T, Kapur J. Neurobiology of organophosphate-induced seizures. *Epilepsy Behav.* 2019; 101 (Pt B): 106426.
13. Newmark J. Therapy for acute nerve agent poisoning: an update. *Neurol Clin Pract.* 2019; 9 (4): 337–42.
14. Lamb T, Selvarajah LR, Mohamed F, Jayamanne S, Gawarammana I, Mostafa A, et al. High lethality and minimal variation after acute self-poisoning with carbamate insecticides in Sri Lanka — implications for global suicide prevention. *Clin Toxicol (Phila).* 2016; 54 (8): 624–31.
15. Wu X, Kuruba R, Reddy DS. Midazolam-resistant seizures and brain injury after acute intoxication of diisopropylfluorophosphate, an organophosphate pesticide and surrogate for nerve agents. *J Pharmacol Exp Ther.* 2018; 367 (2): 302–21.
16. Imran I, Koch K, Schöfer H, Lau H, Klein J. Effects of three anti-seizure drugs on cholinergic and metabolic activity in experimental status epilepticus. *J Pharm Pharm Sci.* 2019; 22 (1): 340–51.

17. Benzodiazepines. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda (MD) [Internet]. 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548298>.
18. Arora N, Dhiman P, Kumar S, Singh G, Monga V. Recent advances in synthesis and medicinal chemistry of benzodiazepines. *Bioorg Chem.* 2020; 97: 103668.
19. Morgan JE, Wilson SC, Travis BJ, Bagri KH, Pagarigan KT, Belski HM, et al. Refractory and super-refractory status epilepticus in nerve agent-poisoned rats following application of standard clinical treatment guidelines. *Front Neurosci.* 2021; 15: 732213.
20. Niquet J, Lumley L, Baldwin R, Rossetti F, Suchomelova L, Naylor D, et al. Rational polytherapy in the treatment of cholinergic seizures. *Neurobiol Dis.* 2020; 133: 104537.
21. Amengual-Gual M, Sánchez Fernández I, Wainwright MS. Novel drugs and early polypharmacotherapy in status epilepticus. *Seizure.* 2019; 68: 79–88.
22. Myhrer T, Aas P. Choice of approaches in developing novel medical counter measures for nerve agent poisoning. *Neurotoxicology.* 2014; 44: 27–38.
23. Vijayaraghavan R. Autoinjector device for rapid administration of drugs and antidotes in emergency situations and in mass casualty management. *J Int Med Res.* 2020; 48 (5): 300060520926019.
24. Al-Otaibi F. An overview of structurally diversified anticonvulsant agents. *Acta Pharm.* 2019; 69 (3): 321–44.
25. Romoli M, Mazzocchetti P, D'Alonzo R, Siliquini S, Rinaldi VE, Verrotti A, et al. Valproic acid and epilepsy: from molecular mechanisms to clinical evidences. *Curr Neuropharmacol.* 2019; 17 (10): 926–46.
26. Tasso SM, Moon SCh, Bruno-Blancha LE, Estiu GL. Characterization of the anticonvulsant profile of valpromide derivatives. *Bioorg Med Chem.* 2004; 12 (14): 3857–69.
27. Upmanyu N, Gupta S, Grover J, Mishra P. Synthesis of valproic acid derivatives and their evaluation for anticonvulsant activity. *The Internet Journal of Alternative Medicine.* 2008; 7 (1): 1–6. Available from: <https://ispub.com/IJAM/7/1/5721>.
28. Haines KM, Matson LM, Dunn EN, Ardinger CE, Stubbs RL, Bibi D, et al. Comparative efficacy of valnoctamide and sec-butylpropylacetamide (SPD) in terminating nerve agent-induced seizures in pediatric rats. *Epilepsia.* 2019; 60 (2): 315–21.
29. Tsai YH, Lein PJ. Mechanisms of organophosphate neurotoxicity. *Curr Opin Toxicol.* 2021; 26: 49–60.
30. Swissa E, Bar-Klein G, Serlin Y, Weissberg I, Kamintsky L, Eisenkraft A, et al. Midazolam and isoflurane combination reduces late brain damage in the paraoxon-induced status epilepticus rat model. *Neurotoxicology.* 2020; 78: 99–105.
31. Bailey AM, Baum RA, Horn K, Lewis T, Morizio K, Schultz A, et al. Review of intranasally administered medications for use in the emergency department. *J Emerg Med.* 2017; 53 (1): 38–48.
32. Мальгин А. С. Оценка острой токсичности и нейротоксичности нового амидного производного вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола. *Медицина.* 2019; 3: 37–46.
33. White HS, Alex AB, Pollock A, Hen N, Ahmad T, Wilcox KS, et al. A new derivative of valproic acid amide possesses a broad-spectrum antiseizure profile and unique activity against status epilepticus and organophosphate neuronal damage. *Epilepsia.* 2012; 53 (1): 131–46.
34. Mikko Gynther M, Peura L, Vernerová M, Leppänen J, Kärkkäinen J, Lehtonen M, et al. Amino acid promoieties alter valproic acid pharmacokinetics and enable extended brain exposure. *Neurochem Res.* 2016; 41: 2797–809.

References

1. Razrabotka metodologii diagnostiki i farmakologicheskoy korekicii posledstvij otravlenij veshchestvami sudorozhnogo dejstviya. Metodicheskie rekomendacii MR FMBA Rossii 12.08-18. M., 2018; 44 p. Russian.
2. Phillips HN, Tormoehlen L. Toxin-induced seizures. *Neurol Clin.* 2020; 38 (4): 867–79.
3. Kucenko SA, editor. Voennaja toksikologija, radiobiologija i medicinskaja zashhita. SPb.: Foliant, 2004; 528 p. Russian.
4. Alozi M, Rawas-Qalaji M. Treating organophosphates poisoning: management challenges and potential solutions. *Crit Rev Toxicol.* 2020; 50 (9): 764–79.
5. Reddy BS, Skaria TG, Polepalli S, Vidyasagar S, Rao M, Kunhikatta V, et al. Factors associated with outcomes in organophosphate and carbamate poisoning: a retrospective study. *Toxicol Res.* 2020; 36 (3): 257–66.
6. Gladkih VD, Nazarov VB. Cholinesterase reactivators in the therapy of intoxication with neurotrophic physiologically active substances. *Extreme Medicine.* 2014; 1 (47): 54–6. Russian.
7. King AM, Aaron CK. Organophosphate and carbamate poisoning. *Emerg Med Clin North Am.* 2015; 33 (1): 133–51.
8. Eddleston M. Novel clinical toxicology and pharmacology of organophosphorus insecticide self-poisoning. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2019; 59: 341–60.
9. Reddy DS. Mechanism-based novel antidotes for organophosphate neurotoxicity. *Curr Opin Toxicol.* 2019; 14: 35–45.
10. Araujo Furtado M, Rossetti F, Chanda S, Yourick D. Exposure to nerveagents: from status epilepticus to neuroinflammation, brain damage, neurogenesis and epilepsy. *Neurotoxicology.* 2012; 33 (6): 1476–90.
11. Jett DA, Spriggs SM. Translational research on chemical nerve agents. *Neurobiol Dis.* 2020; 133: 104335.
12. Williamson J, Singh T, Kapur J. Neurobiology of organophosphate-induced seizures. *Epilepsy Behav.* 2019; 101 (Pt B): 106426.
13. Newmark J. Therapy for acute nerve agent poisoning: an update. *Neurol Clin Pract.* 2019; 9 (4): 337–42.
14. Lamb T, Selvarajah LR, Mohamed F, Jayamanne S, Gawarammana I, Mostafa A, et al. High lethality and minimal variation after acute self-poisoning with carbamate insecticides in Sri Lanka — implications for global suicide prevention. *Clin Toxicol (Phila).* 2016; 54 (8): 624–31.
15. Wu X, Kuruba R, Reddy DS. Midazolam-resistant seizures and brain injury after acute intoxication of diisopropylfluorophosphate, an organophosphate pesticide and surrogate for nerve agents. *J Pharmacol Exp Ther.* 2018; 367 (2): 302–21.
16. Imran I, Koch K, Schöfer H, Lau H, Klein J. Effects of three anti-seizure drugs on cholinergic and metabolic activity in experimental status epilepticus. *J Pharm Pharm Sci.* 2019; 22 (1): 340–51.
17. Benzodiazepines. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda (MD) [Internet]. 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548298>.
18. Arora N, Dhiman P, Kumar S, Singh G, Monga V. Recent advances in synthesis and medicinal chemistry of benzodiazepines. *Bioorg Chem.* 2020; 97: 103668.
19. Morgan JE, Wilson SC, Travis BJ, Bagri KH, Pagarigan KT, Belski HM, et al. Refractory and super-refractory status epilepticus in nerve agent-poisoned rats following application of standard clinical treatment guidelines. *Front Neurosci.* 2021; 15: 732213.
20. Niquet J, Lumley L, Baldwin R, Rossetti F, Suchomelova L, Naylor D, et al. Rational polytherapy in the treatment of cholinergic seizures. *Neurobiol Dis.* 2020; 133: 104537.
21. Amengual-Gual M, Sánchez Fernández I, Wainwright MS. Novel drugs and early polypharmacotherapy in status epilepticus. *Seizure.* 2019; 68: 79–88.
22. Myhrer T, Aas P. Choice of approaches in developing novel medical counter measures for nerve agent poisoning. *Neurotoxicology.* 2014; 44: 27–38.
23. Vijayaraghavan R. Autoinjector device for rapid administration of drugs and antidotes in emergency situations and in mass casualty management. *J Int Med Res.* 2020; 48 (5): 300060520926019.
24. Al-Otaibi F. An overview of structurally diversified anticonvulsant agents. *Acta Pharm.* 2019; 69 (3): 321–44.
25. Romoli M, Mazzocchetti P, D'Alonzo R, Siliquini S, Rinaldi VE, Verrotti A, et al. Valproic acid and epilepsy: from molecular

- mechanisms to clinical evidences. *Curr Neuropharmacol*. 2019; 17 (10): 926–46.
26. Tasso SM, Moon SCh, Bruno-Blancha LE, Estiu GL. Characterization of the anticonvulsant profile of valpromide derivatives. *Bioorg Med Chem*. 2004; 12 (14): 3857–69.
 27. Upmanyu N, Gupta S, Grover J, Mishra P. Synthesis of valproic acid derivatives and their evaluation for anticonvulsant activity. *The Internet Journal of Alternative Medicine*. 2008; 7 (1): 1–6. Available from: <https://ispub.com/IJAM/7/1/5721>.
 28. Haines KM, Matson LM, Dunn EN, Ardinger CE, Stubbs RL, Bibi D, et al. Comparative efficacy of valnoctamide and sec-butylpropylacetamide (SPD) in terminating nerve agent-induced seizures in pediatric rats. *Epilepsia*. 2019; 60 (2): 315–21.
 29. Tsai YH, Lein PJ. Mechanisms of organophosphate neurotoxicity. *Curr Opin Toxicol*. 2021; 26: 49–60.
 30. Swissa E, Bar-Klein G, Serlin Y, Weissberg I, Kamintsky L, Eisenkraft A, et al. Midazolam and isoflurane combination reduces late brain damage in the paraoxon-induced status epilepticus rat model. *Neurotoxicology*. 2020; 78: 99–105.
 31. Bailey AM, Baum RA, Horn K, Lewis T, Morizio K, Schultz A, et al. Review of intranasally administered medications for use in the emergency department. *J Emerg Med*. 2017; 53 (1): 38–48.
 32. Malygin AS. Research of the antiepileptic activity of the new amydic derivative valproic acid and 1,3,4-thiadiazole. *Medicine*. 2019; 3: 37–46. Russian.
 33. White HS, Alex AB, Pollock A, Hen N, Ahmad T, Wilcox KS, et al. A new derivative of valproic acid amide possesses a broad-spectrum antiseizure profile and unique activity against status epilepticus and organophosphate neuronal damage. *Epilepsia*. 2012; 53 (1): 131–46.
 34. Mikko Gynther M, Peura L, Vernerová M, Leppänen J, Kärkkäinen J, Lehtonen M, et al. Amino acid promoieties alter valproic acid pharmacokinetics and enable extended brain exposure. *Neurochem Res*. 2016; 41: 2797–809.