

В пошуках антидотів



Древні полагали, що якщо природа створила яд, то вона має для нього і противоядіє, однак потрібно уміти його знайти. Пошук противоядій продовжувався на протязі всієї історії людства. На сьогодні в цьому напрямку досягнуті значительні успіхи, але тим не менше токсикологи продовжують дослідження, і не тільки в цілях отримання ще більш досконалих препаратів-противоядій, але і внаслідок появи нових отруйних речовин, створюваних уже не природою, а самим людиною

У ІСТОКОВ

Термін «антидот», здавна застосовуваний в медичній літературі, є синонімом слова «противоядіє» і походить від грецького «antidotum», тобто «даване всередину». Згідно з легендою, перший антидот винайшов понтійський цар Митридат VI Евпатор, постійно опасаючись отруєння. Йому вдалося за допомогою експериментів на злочинцях створити якийсь універсальний препарат, що нейтралізує отруєння, отримавши назву «митридациум» (на честь винахідника), який він регулярно вживав. Якщо вірити легенді, то коли виникла небезпека потрапити в полон до римлян, цар був змушений заколотися мечем, оскільки існуючі отруєння виявилися для його «тренерованого» організму неефективними. Римляни, ворвавшись до палацу, першим делом кинулися виконувати наказ про розшук чародійного ліків.

В Стародавньому Римі подібний препарат був вперше складений Андромахом — лікарем імператора Нерона. Він же змінив

первоначальну назву ліків з «митридациум» на «теріак», запозичене з Сходу: так називали в Персії опій, лікарські властивості якого цінували дуже високо. З тих пор загальна назва «теріак» отримали противоядіє самого різного складу. Створений Андромахом складний теріак складався з 70 інгредієнтів. Як повідомляють історики, саме це засіб вживала Агриппіна — мати Нерона, з страху бути отруєною сином.

З давніх творів, що містять перелік не тільки отруєнь, але і противоядій, найбільш відомі твори давньогрецького поета і лікаря Никандра з Колофона. Як противоядіє він рекомендував нагріте молоко, теплу воду, мальву або настій з льняного насіння, щоб викликати блювоту і уникнути всмоктування отруєння.

Дуже прогресивним для свого часу було вироблення видавничого лікаря античної епохи Клавдія Галена (129–199 рр. н.е.), яке так і назива-

лось — «Антидоты». В ньому автор привів перелік найважливіших з існуючих тоді противоядій, які потім впродовж майже двох століть знаходили практичне застосування. Для удосконалення рецепта «універсального противоядіє» він отримав від імператора Марка Аврелія золоту ланцюжку з вибитою на ній надписом «Антонин — імператор римлян, Галену — імператору лікарів». В ті часи і навіть до Середніх віків, а також епохи Відродження наполегливо підтримувалася віра в єдиний механізм (принцип) дії отруєнь, а значить і в те, що переможено вони можуть бути тільки універсальними антидотами.

БЛЕСК І НИЦЕТА ТЕРІАКА

З часом склад теріака став ускладнюватися, але спрощувався, і його використовували не тільки як противоядіє, але і як ліки. Особливу повагу до XVII в. мав теріак, по-прежнему пов'язаний з ім'ям Митридата і впродовж століть вважаний панацеєю від всіх захворювань і отруєнь. Він був навіть включений в фармакопеї деяких європейських країн. Так, наприклад, в відповідності з першою германською фармакопеею 1535 г. в склад теріака входило 12 речовин і серед них ангеліковий корінь, валеріана, цибулинне насіння, кориця, кардамон, опій, мирра, сернисте залізо, мед і інші інгредієнти. В французькій же фармакопее XVI–XVII вв. в склад теріака входило вже 71 інгредієнт. Лише в 1788 г. цей препарат був виключений з наступним коментарем: «Займавши настільки довго і настільки велике місце в фармації і терапії, теріак отнині покидає арену історії і переходить в область легенд». Інтересно отме-



Перший антидот винайшов понтійський цар Митридат VI Евпатор. Йому вдалося за допомогою експериментів на злочинцях створити якийсь універсальний препарат, що нейтралізує отруєння, отримавши назву «митридациум» (на честь винахідника)

тять, що ще Гален і слідом за ним Авиценна іменовали чеснок «теріаком для бідних». Іронія судьби заключалась в тому, що це неприязнатеьне средство було дійсно ефективно в отличие от баснословно дорогого «подлинного териака».

Весьма популярними с древних времен были также различные талисманы, которые, как полагали, могли защитить человека от действия яда. Наиболее прославленным талисманом был камень под названием «безоар» (от арабского «безодар» — ветер, т.е. вещество, рассеивающее силу яда). По различным преданиям того времени, этому камню приписывали самые необыкновенные источники происхождения. В действительности же этот блестящий с зеленовато-черным отливом камень извлекали из желудка антилоп, коз, лошадей и других жвачных животных. Заглатываемый ими камешек, волосы или другие неперевариваемые предметы в желудке обрастали холестерином, холевой кислотой, фосфорнокислыми солями, то есть превращались в камень, типичный для желчнокаменной болезни. Ценился такой камень в прямом смысле на вес золота, а иногда и дороже.

Безоаровый камень был у английской королевы Елизаветы I (1533–1603). В начале XIX в. персидский шах прислал безоаровый камень Наполеону, но император сказал, что это пустое суеверие и велел бросить камень в огонь.

ПРОРОЧЕСКОЕ ПРЕДВИДЕНИЕ

Кардинальные сдвиги в изучении токсических свойств многих ядов и в разработке способов борьбы с отравлениями произошли со становлением химии как науки. Еще М.В. Ломоносов в знаменитом «Слове о пользе химии» (1751 г.) пророчески предвидел роль, которую со временем должно играть химическое направление в медицине. Так, его известное положение — «медик без довольного познания в химии совершен быть не может» — в наши дни имеет все возрастающее значение.

В конце XVIII — начале XIX в. в химических лабораториях в сотрудничестве с медиками были найдены противоядия — нейтрализаторы ядовитых веществ, которые образовывали с ядами нетоксичные нерастворимые в воде соединения. Вначале такие антидоты, основанные преимущественно на реакциях замещения или двойного обмена, демонстрировались в пробирках, но вскоре были внедрены и в практику. В противовес идее об универсальном антидоте, все большее число открываемых химических реакций были положены в основу при создании новых противоядий. Предпринимались также

попытки обезвреживания ядов в пищеварительном тракте, причем наряду с адсорбцией применяли их осаждение и нейтрализацию. Так, уже в 1800 г. для нейтрализации кислот в организме были использованы кальция карбонат, натрия гидрокарбонат и магна оксид. В последующие годы в практику лечения отравлений были введены другие химические антидоты: органические кислоты и йод — против алкалоидов, железосинеродистый калий и железа сульфид — против ядовитых металлов, закиси железа гидрат — против мышьяка.

В первой половине XIX в. были достигнуты определенные успехи в создании специфических антидотов, но тем не менее продолжались попытки реализовать старую идею создания универсального противоядия. Вносилось немало предложений, которые, по мнению их авторов, должны были привести к использованию веществ, способных одновременно инактивировать многие яды. Такими «всеобщими» антидотами были объявлены уксус, мыло, жженная магнезия, дубильная кислота, уголь животного и растительного происхождения.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Конец 60-х годов XIX в. ознаменовался появлением качественно нового типа противоядий — веществ, которые сами не вступают в реакцию с ядами, но устраняют или предупреждают нарушения в организме, возникающие при отравлениях. Так, например, впервые были выявлены антидотные свойства атропина при отравлении мускарином — ядовитым алкалоидом, содержащимся в красных мухоморах. Впоследствии было доказано, что атропин способен блокировать те рецепторные структуры в организме, возбуждение которых определяет отравляющее действие мускарина. Заметим, что кроме широко применяемого в настоящее время атропина, существует еще целый ряд подобных атропину синтетических веществ.

Что касается других видов эффективных противоядий, которые и в настоящее время имеются на вооружении практической токсикологии, то они были созданы уже во второй половине XX в. В их числе вещества, восстанавливающие активность или замещающие поврежденные ядами биологические

структуры либо возрождающие жизненно важные биохимические процессы, нарушенные вследствие воздействия токсичных агентов. Немало антидотов все еще находится в стадии экспериментальной разработки. Кроме того, отдельные известные антидоты периодически совершенствуются.

РЕАЛИИ НАШЕГО ВРЕМЕНИ

На сегодня практически любой вид деятельности человека в той или иной мере связан с влиянием на организм химических веществ, количество которых составляет десятки тысяч и продолжает непрерывно увеличиваться. В их числе ядохимикаты (инсектициды, пестициды, гербициды), препараты бытового назначения (краски, лаки, растворители, синтетические моющие средства), лекарственные вещества, химические добавки к пищевым продуктам, косметические средства и т.д. Изобрел человек и боевые отравляющие вещества. Все это ставит перед современными токсикологами чрезвычайно сложные задачи по созданию новых ЛС, которые будут оказывать специфическое действие на течение и исход отравлений. По мнению специалистов, практическое значение могут иметь по крайней мере несколько основных путей их создания. Первый путь — синтез химических веществ, обладающих способностью определенным образом реагировать с теми или иными биосубстратами, которые возникают в организме при развитии патологического процесса и тем самым могут вызывать полезные биохимические сдвиги. Этот путь можно проиллюстрировать механизмом действия таких эффективных антидотов, как реактиваторы холинэстераз и метгемоглобинообразующие вещества. Второй путь основан на метаболическом принципе — создании веществ, способных биохимически регулировать (уменьшать или увеличивать) скорость синтеза какого-либо биосубстрата, если при отравлении этот процесс был нарушен. Это прежде всего активаторы и ингибиторы ферментов, определяющих течение процессов превращения ядов в организме. Третий путь основан на заместительном принципе: если в результате токсического процесса в организме снижается содержание какого-либо биосубстрата, то он может быть введен извне, как это происходит при антидотном действии ферментных препаратов и некоторых биоэлементов. На результаты исследований по созданию средств целенаправленного действия на различные интоксикации могут существенно влиять последние достижения как химических, так и медико-биологических наук.

Подготовил Руслан Примак,
канд. хим. наук

