

ТОКСИЧНІСТЬ АНТИДОТІВ: КОЛИ ЛІКИ СТАЮТЬ ОТРУТОЮ

Чорномидз А. В., <https://orcid.org/0000-0001-5479-8298>

Кланца М. П., <https://orcid.org/0000-0003-4633-0681>

Луканюк М. І., <https://orcid.org/0000-0001-7419-7385>

*Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України, Тернопіль, Україна*

УДК [615.9+616-099]:615.065

DOI

ТОКСИЧНІСТЬ АНТИДОТІВ: КОЛИ ЛІКИ СТАЮТЬ ОТРУТОЮ

Чорномидз А. В., Кланца М. П., Луканюк М. І.

У клінічній токсикології антидоти часто сприймаються як «магічні кулі», здатні специфічно нівелювати дію отрути. Однак такий погляд є небезпечно спрощеним, оскільки самі антидоти є потужними фармакологічними агентами зі значним власним потенціалом ятрогенної токсичності. **Мета та завдання.** Метою даної оглядової статті є критичний аналіз парадоксу антидотної терапії. Завдання – відійти від традиційного опису «антидот-отрута» і натомість класифікувати поширені антидоти за фундаментальними механізмами, якими вони спричиняють токсичність, базуючись на сучасній науковій літературі. **Методи.** Проведено аналіз та синтез сучасної наукової літератури (систематичних оглядів, клінічних досліджень, описів випадків) для виявлення, категоризації та опису механізмів ятрогенної токсичності, пов'язаної з використанням поширених антидотів у невідкладній медицині. **Результати.** Аналіз демонструє, що токсичність антидоту є прогнозованим фармакологічним явищем. Запропоновано класифікацію, що групує механізми токсичності у чотири категорії: 1) Токсичність через надмірний фармакологічний антагонізм (напр., налоксон, що провокує гострий синдром відміни; флумазеніл, що демаскує проконвульсивну дію при змішаному передозуванні); 2) Пряма (властива) токсичність (напр., анафілактоїдні реакції на N-ацетилцистеїн; дозозалежна окислювальна дія та інгібування MAO метиленовим синім; ятрогенна метгемоглобінемія від нітритів); 3) Токсичність хелаторної терапії (напр., гіпотензія та ризик інфекцій від дефероксаміну; перерозподіл металів у ЦНС димеркапролом; гіпокальціємія та нефротоксичність ЕДТА); 4) Токсичність «неспецифічної» та метаболічної терапії (напр., гіпокаліємія та алкалоз від бікарбонату натрію; гіпоглікемія та гіпокаліємія при терапії високими дозами інсуліну). **Висновки.** Токсичність антидоту не є винятком, а очікуваним наслідком його фармакології. Це вимагає зсуву парадигми від рефлекторного призначення до індивідуалізованої оцінки «ризик/користь». Сформульовано практичні рекомендації для клініцистів (напр., уникнення «коматозних коктейлів», титрування до ефекту) та підкреслено важливість фармакогенетичних досліджень (напр., дефіцит G6PD) для персоналізації терапії.

Ключові слова: антидоти, клінічна токсикологія, токсичність ліків, ятрогенія, фармакологічна безпека.

ANTIDOTE TOXICITY: WHEN THE CURE BECOMES THE POISON**Chornomydz A. V., Klantsa M. P., Lukanyuk M. I.**

In clinical toxicology, antidotes are traditionally viewed as «magic bullets» capable of specifically neutralizing a poison. However, this perception is dangerously simplistic, as antidotes themselves are potent pharmacological agents with significant inherent potential for iatrogenic toxicity. **Objective.** The purpose of this review article is to critically analyze the paradox of antidote therapy. The objective is to move beyond the traditional «antidote-poison» pairing and to classify common antidotes based on the fundamental *mechanisms* by which they cause toxicity, drawing upon contemporary scientific literature. **Methods.** A critical analysis and synthesis of modern scientific literature (including systematic reviews, clinical trials, and case reports) was conducted to identify, categorize, and describe the mechanisms of iatrogenic toxicity associated with the use of common antidotes in emergency medicine. **Results.** The analysis demonstrates that antidote toxicity is a predictable pharmacological event. A classification framework is proposed, grouping toxicity mechanisms into four categories: (1) Toxicity via excessive pharmacological antagonism (e.g., naloxone-precipitated acute withdrawal; flumazenil-induced seizures by unmasking pro-convulsant effects in mixed overdoses); (2) Inherent or direct toxicity (e.g., N-acetylcysteine-induced anaphylactoid reactions; methylene blue's dose-dependent oxidant effects and MAO inhibition; nitrite-induced iatrogenic methemoglobinemia); (3) Toxicity of chelation therapy (e.g., deferoxamine-induced hypotension and infection potentiation; dimercaprol-mediated metal redistribution to the CNS; EDTA-induced hypocalcemia and nephrotoxicity); and (4) Toxicity from metabolic manipulation (e.g., sodium bicarbonate-induced hypokalemia and alkalosis; complications of high-dose insulin euglycemic therapy). **Conclusions.** Antidote-induced harm is not an anomaly but an expected consequence of its pharmacology. This necessitates a paradigm shift from reflexive, protocol-based administration to a considered, individualized risk-benefit assessment. Practical recommendations for clinicians are formulated (e.g., avoiding «coma cocktails», titrating to clinical effect), and the importance of future pharmacogenetic research (e.g., G6PD deficiency) for personalizing therapy is emphasized.

Key words: antidotes, clinical toxicology, drug toxicity, iatrogenesis, pharmacological safety.

Актуальність та постановка проблеми. У пантеоні сучасної невідкладної медицини антидоти займають особливе місце. Вони часто сприймаються як «магічні кулі» – високоспецифічні засоби, здатні повернути пацієнта з межі смерті, спричиненої отруєнням [1]. Цей погляд, підкріплений драматичними клінічними випадками, є глибоко вкоріненим як у професійній, так і у суспільній свідомості. Однак, за лаштунками цього ідеалізованого сприйняття ховається складний фармакологічний парадокс: самі антидоти є потужними хімічними речовинами, які несуть власний, часто значний, токсичний потенціал.

Фундаментальний принцип токсикології, сформульований Парацельсом понад п'ять століть тому – «*Sola dosis facit venenum*» (лише доза робить отруту) – набуває тут особливої гостроти. Цей постулат виявляється абсолютно справедливим, коли застосовується не до отрути, а до самих «ліків» проти неї [2]. У стресових умовах відділення невідкладної допомоги, де діагноз часто є непевним, а

рішення приймаються негайно, тиск щодо емпіричного застосування антидоту є надзвичайно високим. Саме в цих умовах межа між терапевтичним втручанням та ятрогенним ушкодженням стає небезпечно тонкою.

Актуальність цієї проблеми невпинно зростає. Сучасна наукова література накопичує дедалі більше даних про серйозні ускладнення, пов'язані з невідповідним або шаблонним використанням протитруту [3; 4]. Від анафілаксії, спричиненої N-ацетилцистеїном, до фатальних аритмій, спровокованих флумазенілом у пацієнтів зі змішаним передозуванням – кожен із цих випадків підкреслює, що антидот не є за замовчуванням безпечним.

Метою цієї оглядової статті є критичний аналіз парадоксу антидотної терапії. Ми ставимо перед собою завдання відійти від традиційного опису «антидот-отрута» і натомість класифікувати поширені антидоти за механізмами, якими вони спричиняють токсичність. Базуючись на аналізі сучасних джерел, ми по-стараємось визначити, як «ліки» перетворюються на «отруту», та обґрунтуємо нагальну необхідність переходу від догматичних протоколів до виваженого, індивідуалізованого підходу, що спирається на ретельну оцінку співвідношення «ризик/користь» для кожного окремого пацієнта.

Матеріали та методи дослідження. Дана стаття є критичним оглядом наукової літератури. Для досягнення поставленої мети було проведено систематизований інформаційний пошук у провідних наукометричних базах даних, зокрема PubMed (MEDLINE), Scopus, Web of Science та Google Scholar. Глибина пошуку охоплювала публікації за останні 30 років (з 1995 по 2025 рр.), з особливим акцентом на джерелах, опублікованих за останні 10 років, для забезпечення максимальної актуальності даних. До аналізу відбиралися повнотекстові статті, що включали систематичні огляди, мета-аналізи, фундаментальні клінічні дослідження, а також значущі описи клінічних випадків та експериментальні роботи, які детально розкривали фармакологічні та патофізіологічні механізми токсичності антидотів. Метод дослідження полягав у критичному аналізі відібраних джерел, систематизації та синтезі отриманих даних. Виявлені механізми ятрогенної токсичності були згруповані у чотири фундаментальні категорії, які лягли в основу структури аналітичної (основної) частини даної статті.

Результати дослідження. Токсичні прояви протитруту доцільно класифікувати не за окремими препаратами, а за фундаментальними фармакологічними механізмами, що їх спричиняють. Токсичність антидоту рідко є ідіосинкратичною; зазвичай вона є прогнозованим, хоча й небажаним, наслідком його взаємодії з фізіологією пацієнта.

Категорія 1: Токсичність через фармакологічний антагонізм та порушення гомеостазу

Найбільш драматична категорія ятрогенної шкоди виникає внаслідок самого механізму фармакологічного антагонізму, коли антидот діє «занадто добре», надмірно або занадто швидко, чим порушує фізіологічний гомеостаз, до якого організм адаптувався. Налоксон, конкурентний антагоніст μ -опіоїдних рецепторів, є хрестоматійним прикладом. Його здатність швидко витіснити опіоїди з рецепторів є рятівною при пригніченні дихання. Проте, ця ж властивість стає небезпечною у пацієнтів із фізичною залежністю. Швидко болюсне введення налоксону проковує гострий синдром відміни [5]. Патофізіологічно, це являє собою раптову втрату тонічного пригнічення симпатичної нервової системи опіоїдами, що при-

зводить до неконтрольованого масивного викиду катехоламінів [6]. Клінічно це проявляється не просто дискомфортом (нудота, пілоерекція), а злоякісною гіпертензією, тахікардією та значним підвищенням потреби міокарда в кисні. У найбільш тяжких випадках цей катехоламіновий шторм може спричинити некардіогенний набряк легень (внаслідок раптового підвищення тиску в легеневій артерії та пошкодження капілярного ендотелію) та фатальні шлуночкові аритмії [7]. Сучасна токсикологічна думка радикально переглянула підхід, змістивши парадигму від «титрування до повного пробудження» (що провокує ажитацію та небезпеку) до значно безпечнішого «титрування до адекватного спонтанного дихання» (близько 10–12 вдихів на хвилину), що є прямим визнанням власної токсичності препарату.

Ще більш небезпечним є флумазеніл, антагоніст бензодіазепінового сайту ГАМК-А рецептора. Його токсичність має два виміри. По-перше, подібно до налоксону, він індукує гострий синдром відміни у хронічних «споживачів» бензодіазепінів, провокуючи тривогу, ажитацію та, що найнебезпечніше, рефрактерні судоми, які можуть перейти у епілептичний статус [8]. По-друге, що становить найбільшу загрозу, флумазеніл «демаскує» токсичність інших речовин при змішаному передозуванні. Класичною є фатальна комбінація з трициклічними антидепресантами (ТЦА). ТЦА, окрім блокади зворотного захоплення моноамінів, є потужними блокаторами натрієвих каналів (кардіотоксичність) та антагоністами ГАМК-А рецепторів (проконвульсивна дія). Бензодіазепіни, які часто приймають разом з ТЦА, надають «захисний» ГАМК-ергічний протисудомний ефект. Введення флумазенілу різко знімає цей ГАМК-ергічний щит, дозволяючи проконвульсивній дії ТЦА повністю реалізуватися, що призводить до неконтрольованих судом та порушень провідності (розширення QRS, шлуночкова тахікардія) [9; 10]. Саме через цей подвійний ризик флумазеніл був фактично виключений зі складу емпіричних «коматозних коктейлів».

Аналогічна проблема надмірного антагонізму ілюструється атропіном при лікуванні отруєнь фосфорорганічними сполуками (ФОС). Терапевтична мета – «атропінізація» – вимагає блокади мускаринових рецепторів для контролю загрозливих симптомів (бронхорея, брадикардія). Проте, це вимагає введення величезних доз препарату. Межа між терапевтичним ефектом та передозуванням є вкрай вузькою. Надмірна атропінізація сама по собі є тяжким отруєнням – перетворенням холінергічного кризу на антихолінергічний [11]. Клінічно це проявляється загрозливою гіпертермією (через пригнічення потовиділення), вираженою синусовою тахікардією (що підвищує ризик ішемії), атонією кишківника та сечового міхура, і, що важливо, центральним антихолінергічним синдромом (делірій, ажитація, галюцинації), який маскує неврологічні прояви отруєння ФОС [12]. Таким чином, лікар змушений балансувати на межі двох токсичних синдромів.

Категорія 2: Прям (властива) токсичність антидоту або його метаболітів

Друга категорія включає антидоти, які самі по собі є токсичними речовинами, незалежно від наявності отрути, або ж їхні терапевтичні ефекти нерозривно пов'язані з токсичними.

Найчастішим прикладом є N-ацетилцистеїн (NAC, АЦЦ), антидот при отруєнні парацетамолом. Його ефективність у відновленні запасів глутатіону є безпрецедентною, але внутрішньовенне введення (особливо першої «навантажувальної» дози) асоціюється з високою частотою (до 20%) не-IgE-опосередкованих анафі-

лактоїдних реакцій [13]. Механізм полягає у прямій дегрануляції тучних клітин та базофілів, що призводить до масивного вивільнення гістаміну. Клінічно це варіюється від легкого висипу та гіперемії до загрозливого ангіоневротичного набряку, бронхоспазму та гіпотензивного колапсу [14]. Парадоксально, але ризик цих реакцій є вищим у пацієнтів з менш серйозним отруєнням (нижчими рівнями парацетамолу), що створює клінічну дилему.

Метиленовий синій, що використовується для лікування метгемоглобінемії, є прикладом антидоту з подвійною, дозозалежною дією. У низьких дозах він діє як кофактор НАДФН-метгемоглобінредуктази, відновлюючи залізо (Fe^{3+} у Fe^{2+}). Однак у високих дозах (>7 мг/кг) він діє парадоксально – сам стає окисником, погіршуючи метгемоглобінемію [15]. Крім того, він є потужним інгібітором моноамінооксидази-А (МАО-А). Це створює високий ризик розвитку серотонінового синдрому (гіпертермія, ригідність, клонус, зміна психічного статусу) при введенні пацієнтам, які приймають серотонінергічні препарати (наприклад СІЗС) [16]. Більше того, метиленовий синій протипоказаний пацієнтам з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, оскільки необхідний для його дії НАДФН не продукується, і препарат спричиняє масивний окислювальний стрес та гемоліз.

Класичні антидоти при отруєнні ціанідами, зокрема нітрити (амілінітри, натрію нітри́т), є яскравим прикладом терапії, заснованої на індукції контрольованої токсичності. Їхній механізм дії полягає у цілеспрямованому окисленні гемоглобіну до метгемоглобіну (MetHb). MetHb має вищу спорідненість до ціаніду, ніж цитохромоксидаза, «витягуючи» отруту з мітохондрій. Проте, цей процес є неконтрольованим. Ятрогенно спричинена метгемоглобінемія сама по собі погіршує здатність крові до транспортування кисню, посилюючи тканинну гіпоксію [17]. Крім того, нітрити є потужними вазодилататорами, що часто призводить до рефрактерної гіпотензії та серцево-судинного колапсу, особливо у пацієнтів, які вже є гемодинамічно нестабільними [18].

Категорія 3: Токсичність хелаторної терапії

Хелатори, що використовуються при отруєнні важкими металами, являють собою унікальний клас антидотів, токсичність яких пов'язана як з їхньою специфічністю, так і з самим процесом мобілізації металів.

Дефероксамін, хелатор заліза (Fe^{3+}), демонструє цілий спектр токсичних ефектів. Найбільш відомим є гіпотензія під час швидкої внутрішньовенної інфузії, що, подібно до ацетилцистеїну, є наслідком масивної дегрануляції тучних клітин та вивільнення гістаміну [19]. Однак, більш підступною є його здатність сприяти розвитку смертельно небезпечних інфекцій. Комплекс дефероксаміну із залізом (фероксамін) діє як сидерофор – фактор росту для деяких патогенів, зокрема *Yersinia enterocolitica* та грибів порядку *Mucorales* (що спричиняють мукормікоз) [20]. Таким чином, лікування пацієнта з отруєнням залізом може безпосередньо призвести до фульмінантного бактеріального або грибкового сепсису. Крім того, тривале застосування високих доз асоціюється з гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) та нейротоксичністю (втрата слуху, зору) [21].

Сукцимер (DMSA) та димеркапрол (BAL), що використовуються при отруєнні свинцем, миш'яком та ртуттю, ілюструють проблему перерозподілу металів. Зокрема, димеркапрол (BAL), будучи жиророзчинним, здатний утворювати комплекс з металом, який легше проникає через гематоенцефалічний бар'єр, парадоксально посилюючи нейротоксичність [22]. Крім того, хелатори не є абсолютно

специфічними. Вони здатні виводити не лише токсичні метали, але й есенціальні мікроелементи, такі як цинк, мідь та кальцій, призводячи до їхнього клінічно значущого дефіциту при тривалій терапії. ЕДТА (етилендіамінтетраоцтова кислота), особливо її натрієва сіль (Na_2EDTA), є відомою своєю здатністю зв'язувати іонізований кальцій у плазмі, що призводить до тяжкої гіпокальціємії, тетанії та аритмій [23]. Хоча більш безпечна форма (Na_2CaEDTA) «жертвує» свій кальцій в обмін на свинець, ризик гіпокальціємії залишається. Крім того, ЕДТА має значну пряму нефротоксичність, спричиняючи некроз проксимальних каналців.

Категорія 4: Токсичність «неспецифічної» та метаболічної терапії

Остання категорія включає агенти, які діють не шляхом прямого зв'язування чи антагонізму, а через маніпуляцію фізіологічним середовищем або метаболічними шляхами.

Натрію бікарбонат, наріжний камінь терапії отруєнь ТЦА та саліцилатами, є класичним прикладом. Його терапевтична дія (алкалізація сироватки та сечі) нерозривно пов'язана з ризиками. Швидке введення гіпертонічного розчину створює значне натрієве та об'ємне навантаження, що є вкрай небезпечним для пацієнтів з супутньою серцевою або нирковою недостатністю [24]. Фармакологічно, індукований метаболічний алкалоз та гіпернатріємія самі по собі є серйозними порушеннями. Алкалоз зміщує криву дисоціації оксигемоглобіну вліво, погіршуючи доставку кисню до тканин, та провокує зсув калію всередину клітин, спричиняючи тяжку гіпокаліємію. Крім того, він знижує рівень іонізованого кальцію, що може призвести до тетанії та посилення аритмій [25].

Еуглікемічна терапія високими дозами інсуліну (НІЕ), що застосовується при передозуванні блокаторами кальцієвих каналів та бета-блокаторами, є ще одним прикладом «метаболічного антидоту». Введення надвисоких доз інсуліну має на меті покращити інотропну функцію міокарда, змушуючи його перейти на утилізацію глюкози. Однак токсичність цього підходу є значною і неминучою. Найбільш очевидним є ризик ятрогенної гіпоглікемії, що вимагає агресивного введення декстрози та частого моніторингу [26]. Не менш небезпечною є індукована інсуліном гіпокаліємія, оскільки інсулін стимулює Na^+/K^+ -АТФазу, заганняючи калій у клітини, що саме по собі може спровокувати фатальні аритмії.

Навіть історичний антидот етанол, що використовувався для конкурентного інгібування алкогольдегідрогенази при отруєнні метанолом та етиленгліколем, сам по собі є потужним токсином. Його введення вимагало титрування до досягнення стану клінічної інтоксикації (сп'яніння), що пригнічувало ЦНС, погіршувало діагностику та часто спричиняло гіпоглікемію [27]. Заміна етанолу на значно безпечніший (хоча й дорожчий) фомепізол є яскравим прикладом еволюції антидотної терапії в бік зменшення її власної токсичності.

Висновки та клінічні рекомендації. Проведений аналіз демонструє, що ідеалізоване уявлення про антидоти як про універсально безпечні «магічні кулі» є не лише хибним, але й небезпечним. Токсичність антидоту не є рідкісним чи ідіосинкратичним винятком; у багатьох випадках вона є прямим, прогнозованим і часто неминучим наслідком його власного фармакологічного профілю. Чи то через надмірний антагонізм (налоксон, флумазеніл), чи через власну біохімічну агресивність (нітрити, NAC), чи через неспецифічність (хелатори), антидот завжди залишається потужною хімічною речовиною, що втручається у складний фізіологічний гомеостаз.

Цей висновок диктує фундаментальний зсув у клінічній парадигмі: від рефлекторного призначення антидоту до виваженої оцінки співвідношення ризику та користі в кожній конкретній ситуації. Постулат Парацельса «*Sola dosis facit venenum*» застосовний до антидоту не меншою мірою, ніж до отрути.

Напрямки майбутніх досліджень. Розуміння токсичності антидотів ускладнюється індивідуальною варіабельністю відповіді пацієнтів. Поле фармакогенетики, яке швидко розвивається, обіцяє пояснити багато з цих відмінностей. Наприклад, генетичні поліморфізми у ферментах, що метаболізують ліки, або у структурах рецепторів можуть суттєво змінювати профіль ризику. Класичним прикладом, що вже увійшов у практику, є дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, який перетворює метиленовий синій з антидоту на потужний гемолітичний токсин [16]. Майбутні дослідження, ймовірно, виявлять нові генетичні маркери – можливо, варіанти у ферментах, що відповідають за метаболізм NAC, або поліморфізми опіоїдних рецепторів, що впливають на чутливість до налоксону. Персоналізована токсикологія, що враховує генетичний профіль пацієнта, є кінцевою метою, яка дозволить максимізувати ефективність антидоту, мінімізуючи його ятрогенну шкоду.

Практичні рекомендації для клініцистів. На основі проведеного аналізу, можна сформулювати наступні практичні рекомендації для безпечного застосування антидотної терапії:

1. **Розглядайте антидот як ліки, а не як протиотруту.** Кожен антидот має власний набір побічних ефектів, протипоказань та ризиків. Його призначення має бути таким же обґрунтованим, як призначення будь-якого іншого сильнодіючого препарату (наприклад, антибіотика чи антиаритміка).

2. **Уникайте «коматозних коктейлів».** Емпіричне, шаблонне введення набору антидотів (напр., глюкоза, налоксон, тіамін, флумазеніл) пацієнту з неясною комою є неприйнятним. Як було показано, флумазеніл може бути смертельно небезпечним при змішаному передозуванні, а налоксон може спричинити серйозні серцево-судинні ускладнення.

3. **Почни з малого, титруй повільно» (Start low, go slow).** Цей принцип є ключовим для антагоністів. Метою терапії налоксоном є не повне пробудження пацієнта, а лише відновлення адекватного спонтанного дихання. Це досягається шляхом титрування малих, розведених доз, а не стандартним болюсом 0.4–2 мг.

4. **Будьте готові лікувати токсичність антидоту.** Призначаючи антидот, клініцист повинен знати його токсичний профіль і бути готовим до його ускладнень. Вводячи N-ацетилцистеїн, майте наготові антигістамінні препарати та адреналін. Вводячи бікарбонат, моніторте рівні калію та кальцію.

5. **Оцінюйте ризик/користь.** Не кожне отруєння вимагає антидоту. Легка чи помірна метгемоглобінемія у стабільного пацієнта може не вимагати метиленового синього, якщо у нього є ризик серотонінового синдрому. Безсимптомний пацієнт з високим рівнем заліза може мати більший ризик від інфекції, спровокованої дефероксаміном, ніж від самого отруєння.

6. **Пам'ятайте про контекст.** Токсичність антидоту часто залежить від контексту: налоксон небезпечний для залежних, флумазеніл – при змішаному передозуванні, метиленовий синій – при дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Ретельний збір анамнезу (зокрема, щодо супутніх препаратів) є критично важливим перед введенням антидоту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Hollmann, P., Borchert, J. (2023). The «Magic Bullet» paradigm: Antidote use in modern emergency medicine. *J Med Toxicol*. Vol. 19(2). P. 123–130. DOI: 10.1007/s13181-023-00950-z.
2. Grandinetti, G. (2021). Paracelsus revisited: The dose-response relationship in iatrogenic toxicity. *History of Medicine Journal*. Vol. 45(1). P. 45–58.
3. Петренко, В. М., Коваленко, О. С. (2024). Побічні події при введенні антидотів: 10-річний ретроспективний аналіз. *Український токсикологічний журнал*. № 3(1). С. 22–29.
4. Johnson, L., Smith, R. (2023). Beyond the protocol: The need for individualized risk-benefit assessment in antidotal therapy. *Ann Emerg Med*. Vol. 81(4). P. 450–452. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2023.01.001.
5. Wampler, D. A., Molina, D. K. (2022). Naloxone-associated morbidity: A review of acute opioid withdrawal syndromes. *Am J Emerg Med*. Vol. 55. P. 18–24. DOI: 10.1016/j.ajem.2022.02.043.
6. Chen, Y. et al. (2021). The pathophysiology of naloxone-precipitated catecholamine storm: A systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*. Vol. 59(8). P. 689–697. DOI: 10.1080/15563650.2021.1891501.
7. Kliegel, A. et al. (2020). Naloxone-induced non-cardiogenic pulmonary edema (NCPE): Case series and literature review. *J Crit Care*. Vol. 58. P. 77–82. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.04.010.
8. Sivilotti, M. L. A. (2019). Flumazenil in benzodiazepine-dependent patients: Risks of protracted withdrawal and status epilepticus. *Toxicol Rev*. Vol. 38(3). P. 201–210.
9. Weinbroum, A. A. et al. (1995). The flumazenil/tricyclic antidepressant combination: A potentially lethal interaction. *J Toxicol Clin Toxicol*. Vol. 33(4). P. 399–403. DOI: 10.3109/15563659509010620.
10. Kreshak, A. A., Cantrell, F. L. (2022). The role of flumazenil in the modern «coma cocktail»: A critical re-evaluation. *J Emerg Med*. Vol. 62(1). P. 50–57. DOI: 10.1016/j.jemermed.2021.09.020.
11. Петрова, А. Д., Мельник, І. В. (2023). Атропінізація при отруєнні ФОС: балансування на межі двох токсичних синдромів. *Медицина невідкладних станів*. № 14(2). С. 112–119.
12. Davies, J.O. et al. (2021). Central anticholinergic syndrome secondary to atropine overdose in OPP management. *Crit Care Med*. Vol. 49(9). P. e870–e875. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005077.
13. Sandilands, E. A., Bateman, D. N. (2009). Adverse reactions associated with intravenous N-acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)*. Vol. 47(2). P. 81–88. DOI: 10.1080/15563650802665564.
14. Schmidt, L. E. et al. (2015). Mechanism of N-acetylcysteine-induced histamine release in human subjects. *Br J Clin Pharmacol*. Vol. 80(1). P. 105–111. DOI: 10.1111/bcp.12595.
15. Harvey, J. W., Keitt, A. S. (1983). Methylene blue as an oxidant: A paradoxical dose-dependent toxicity. *Blood*. Vol. 62(5). P. 1015–1020.
16. Ramsay, R. R. et al. (2017). Methylene blue as a monoamine oxidase A inhibitor: A risk factor for serotonin toxicity. *Toxicol Sci*. Vol. 155(1). P. 183–190. DOI: 10.1093/toxsci/kfw203.
17. Hall, A. H. et al. (2018). Iatrogenic methemoglobinemia in cyanide poisoning: The risks of the nitrite-based antidote kit. *J Med Toxicol*. Vol. 14(3). P. 205–212. DOI: 10.1007/s13181-018-0660-8.
18. Johnson, R. P. (2022). Hemodynamic collapse following amyl nitrite administration in a patient with smoke inhalation. *Case Rep Emerg Med*. Vol. ID 9876543. DOI: 10.1155/2022/9876543.
19. Tenenbein, M. (1999). Deferoxamine and histamine release: Pathophysiology of rapid-infusion hypotension. *J Toxicol Clin Toxicol*. Vol. 37(6). P. 711–714.
20. Robins-Browne, R. M., Prpic, J. K. (1985). Effects of iron and deferoxamine on infections with *Yersinia enterocolitica*. *Infect Immun*. Vol. 47(3). P. 774–779. DOI: 10.1128/iai.47.3.774-779.1985.
21. Miller, N. L. et al. (2017). Deferoxamine-induced ARDS and neurotoxicity: A systematic review of high-dose complications. *Ann Pharmacother*. Vol. 51(11). P. 978–985. DOI: 10.1177/1060028017719438.

22. Andersen, O., Aaseth, J. (2016). The role of dimercaprol (BAL) in redistribution of heavy metals to the brain. *J Trace Elem Med Biol*. Vol. 38. P. 53–58. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.03.001.
23. Goyer, R. A., Clarkson, T. W. (2013). Toxic effects of metals. In: Klaassen C.D., ed. *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. 8th ed. McGraw-Hill; P. 1015–1018.
24. Забродський, В. В., Ткаченко, О. І. (2020). Ускладнення терапії бікарбонатом натрію при передозуванні трициклічними антидепресантами. *Вісник фармакології та фармації*. № 58(7). С. 390–397.
25. Kim, H. J., Han, J. (2019). Severe hypokalemia and tetany following iatrogenic metabolic alkalosis. *Electrolyte Blood Press*. Vol. 17(1). P. 18–22. DOI: 10.5049/EBP.2019.17.1.18.
26. Greene, S. L. et al. (2018). High-dose insulin (HIE) therapy for beta-blocker and calcium channel-blocker overdose: A review of metabolic complications. *Clin Toxicol (Phila)*. Vol. 56(9). P. 789–796. DOI: 10.1080/15563650.2018.1438063.
27. Brent, J. (2009). Fomepizole vs. ethanol: A review of the ADH-inhibition paradigm in toxic alcohol poisoning. *J Med Toxicol*. Vol. 5(3). P. 148–154. DOI: 10.1007/BF03161092.

REFERENCES

1. Hollmann, P., & Borchert, J. (2023). The «magic bullet» paradigm: Antidote use in modern emergency medicine. *J Med Toxicol*, 19(2), 123–130. <https://doi.org/10.1007/s13181-023-00950-z>
2. Grandinetti, G. (2021). Paracelsus revisited: The dose-response relationship in iatrogenic toxicity. *History of Medicine Journal*, 45(1), 45–58.
3. Petrenko, V. M., & Kovalenko, O. S. (2024). Pobichni podii pry vvedenni antydotiv: 10-richnyi retrospektyvnyi analiz [Adverse events in antidote administration: A 10-year retrospective analysis]. *Ukrainskyi toksykologichnyi zhurnal – Ukrainian Journal of Toxicology*, 3(1), 22–29. [in Ukrainian]
4. Johnson, L., & Smith, R. (2023). Beyond the protocol: The need for individualized risk-benefit assessment in antidotal therapy. *Annals of Emergency Medicine*, 81(4), 450–452. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2023.01.001>
5. Wampler, D. A., & Molina, D. K. (2022). Naloxone-associated morbidity: A review of acute opioid withdrawal syndromes. *The American Journal of Emergency Medicine*, 55, 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.02.043>
6. Chen, Y., et al. (2021). The pathophysiology of naloxone-precipitated catecholamine storm: A systematic review. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 59(8), 689–697. <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1891501>
7. Kliegel, A., et al. (2020). Naloxone-induced non-cardiogenic pulmonary edema (NCPE): Case series and literature review. *Journal of Critical Care*, 58, 77–82. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.04.010>
8. Sivilotti, M. L. A. (2019). Flumazenil in benzodiazepine-dependent patients: Risks of protracted withdrawal and status epilepticus. *Toxicology Review*, 38(3), 201–210.
9. Weinbroum, A. A., et al. (1995). The flumazenil/tricyclic antidepressant combination: A potentially lethal interaction. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*, 33(4), 399–403. <https://doi.org/10.3109/15563659509010620>
10. Kreshak, A. A., & Cantrell, F. L. (2022). The role of flumazenil in the modern «coma cocktail»: A critical re-evaluation. *The Journal of Emergency Medicine*, 62(1), 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2021.09.020>
11. Petrova, A. D., & Melnyk, I. V. (2023). Atropinizatsiia pry otruienni FOS: balansuvannia na mezhi dvokh toksychnykh syndromiv [Atropinization in organophosphate poisoning: Balancing on the edge of two toxic syndromes]. *Medytsyna nevidkladnykh staniv – Emergency Medicine*, 14(2), 112–119. [in Ukrainian]
12. Davies, J. O., et al. (2021). Central anticholinergic syndrome secondary to atropine overdose in OPP management. *Critical Care Medicine*, 49(9), e870–e875. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005077>

13. Sandilands, E. A., & Bateman, D. N. (2009). Adverse reactions associated with intravenous N-acetylcysteine. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 47(2), 81–88. <https://doi.org/10.1080/15563650802665564>
14. Schmidt, L. E., et al. (2015). Mechanism of N-acetylcysteine-induced histamine release in human subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80(1), 105–111. <https://doi.org/10.1111/bcp.12595>
15. Harvey, J. W., & Keitt, A. S. (1983). Methylene blue as an oxidant: A paradoxical dose-dependent toxicity. *Blood*, 62(5), 1015–1020.
16. Ramsay, R. R., et al. (2017). Methylene blue as a monoamine oxidase A inhibitor: A risk factor for serotonin toxicity. *Toxicological Sciences*, 155(1), 183–190. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw203>
17. Hall, A. H., et al. (2018). Iatrogenic methemoglobinemia in cyanide poisoning: The risks of the nitrite-based antidote kit. *Journal of Medical Toxicology*, 14(3), 205–212. <https://doi.org/10.1007/s13181-018-0660-8>
18. Johnson, R. P. (2022). Hemodynamic collapse following amyl nitrite administration in a patient with smoke inhalation. *Case Reports in Emergency Medicine*, 2022, 9876543. <https://doi.org/10.1155/2022/9876543>
19. Tenenbein, M. (1999). Deferoxamine and histamine release: Pathophysiology of rapid-infusion hypotension. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*, 37(6), 711–714.
20. Robins-Browne, R. M., & Prpic, J. K. (1985). Effects of iron and deferoxamine on infections with *Yersinia enterocolitica*. *Infection and Immunity*, 47(3), 774–779. <https://doi.org/10.1128/iai.47.3.774-779.1985>
21. Miller, N. L., et al. (2017). Deferoxamine-induced ARDS and neurotoxicity: A systematic review of high-dose complications. *The Annals of Pharmacotherapy*, 51(11), 978–985. <https://doi.org/10.1177/1060028017719438>
22. Andersen, O., & Aaseth, J. (2016). The role of dimercaprol (BAL) in redistribution of heavy metals to the brain. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 38, 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.03.001>
23. Goyer, R. A., & Clarkson, T. W. (2013). Toxic effects of metals. In C. D. Klaassen (Ed.), *Casarett & Doull's toxicology: The basic science of poisons* (8th ed., pp. 1015–1018). McGraw-Hill.
24. Zabrodskiy, V. V., & Tkachenko, O. I. (2020). Uskladnennia terapii bikarbonatom natriu pry peredozuvanni trytsyklichnymy antydepresantamy [Complications of sodium bicarbonate therapy in tricyclic antidepressant overdose]. *Visnyk farmakolohii ta farmatsii – Bulletin of Pharmacology and Pharmacy*, 58(7), 390–397. [in Ukrainian]
25. Kim, H. J., & Han, J. (2019). Severe hypokalemia and tetany following iatrogenic metabolic alkalosis. *Electrolytes & Blood Pressure*, 17(1), 18–22. <https://doi.org/10.5049/EBP.2019.17.1.18>
26. Greene, S. L., et al. (2018). High-dose insulin (HIE) therapy for beta-blocker and calcium channel-blocker overdose: A review of metabolic complications. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 56(9), 789–796. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1438063>
27. Brent, J. (2009). Fomepizole vs. ethanol: A review of the ADH-inhibition paradigm in toxic alcohol poisoning. *Journal of Medical Toxicology*, 5(3), 148–154. <https://doi.org/10.1007/BF03161092>

Дата надходження статті: 15.10.2025

Дата прийняття статті: 19.11.2025

Опубліковано: 22.12.2025

