

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет Медико-Фармацевтичний

Кафедра Загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової та педагогічної роботи
Едуард БУЧУКІВСЬКИЙ

« 1 » _____ березня, 2025 р.



МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
ДО ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

ЛІКАРСЬКА ТОКСИКОЛОГІЯ

Затверджено:

Засіданням кафедри загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії
Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від "28" серпня 2025 р.

Завідувач кафедри



(Ярослав РОЖКОВСЬКИЙ)

Розробники:

Рожковський Ярослав Володимирович доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри
загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії;

Приступа Богдан Володимирович кандидат біологічних наук, в.о. доцента;

Герасимюк Наталя Валеріївна асистент.

1. Тема № 1

«Токсикологічна характеристика наркотичних та ненаркотичних анальгетиків, нестероїдних протизапальних засобів та інгібіторів ЦНС» – 4 год.

2. Актуальність теми

Лікарська токсикологія – прикладна комплексна дисципліна, метою вивчення якої є запобігання, розпізнання отруень та надання допомоги при інтоксикації ліками, а також розробка методів пробопідготовки, ідентифікації та визначення лікарських речовин в біологічних об'єктах при отруєннях.

Вивчення дисципліни лікарська токсикологія необхідне провізору для виконання обов'язків судово-медичного токсиколога (що передбачено відповідним наказом Міністерства охорони здоров'я України № 6 від 17.01.1995 р. «Правила проведення судово-медичних експертиз (досліджень) у відділеннях судово-медичної токсикології, бюро судово-медичної експертизи»), а також обов'язків клінічного токсиколога при дослідженні біологічних рідин (сечі, крові, промивних вод шлунку, слини) на вміст екзогенних хімічних речовин у лабораторіях аналітичної токсикології.

Методичні рекомендації до практичних занять з лікарської токсикології рекомендовані для здобувачів вищої освіти 4 курсу (VII семестр) спеціальності 226 Фармація, кваліфікація магістр фармації.

3. Цілі заняття:

3.1. Загальні цілі

- засвоїти предмет і основні поняття лікарської токсикології;
- засвоїти поняття про токсичні ефекти (токсикодинаміка), токсикокінетику, токсикометрію;
- - засвоїти умови токсикологічної безпеки застосування наркотичних анальгетиків (НА) природного та синтетичного походження, ненаркотичних анальгетиків (ННА) та нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).

3.2. Виховні цілі:

- проаналізувати літературні дані в сучасних наукових та фахових виданнях щодо безпечного застосування ліків зазначених груп;
- засвоїти основні механізми реалізації фармакологічної та токсичної дії вказаних препаратів;
- засвоїти токсикодинаміку, особливості токсикокінетики, біотрансформації, засвоїти заходи медичної допомоги при лікуванні отруень;

3.3. Конкретні цілі

- знати:

- фармакологічну дію наркотичних, ненаркотичних анальгетиків та нестероїдних протизапальних засобів;
- загальні принципи лікування отруень зазначеними ліками.

- оволодіти методиками (вміти):

- оцінювати фактори, які впливають на токсичність вказаних груп препаратів при сумісному прийомі з лікарськими засобами інших фармакологічних груп.

4. Матеріали до аудиторної самостійної підготовки (міждисциплінарна інтеграція).

Дисципліни	Знати	Вміти
Фармацевтична хімія	Хімію сучасних лікарських засобів, хімічні основи фармакологічного ефекту.	Проводити кількісні та якісні реакції на групи БАР
Фармакологія	Групи активних речовин та механізми їх фармакологічної дії на організм	Коректно визначати фармакологічну дозу для лікування патологій
Органічна і біоорганічна хімія	Основи хімічної термінології, теоретичні основи органічної і біоорганічної хімії.	Користуватися методами встановлення структури органічних сполук та вираховувати періоди виведення речовин
Технологія лікарських форм	Сучасні лікарські форми	Визначати біодоступність БАР в залежності від лікарської форми.

5. Зміст теми

НПЗЗ - ліки, які мають одночасно протизапальну, анальгетичну та жарознижувальну дію, а при тривалому застосуванні не викликають лікарської залежності. У США щорічно реєструється 70 000 випадків госпіталізації і понад 7000 смертей, пов'язаних з прийомом НПЗЗ. У третини хворих, які отримують нестероїдні протизапальні засоби, відзначаються диспепсичні розлади. Середня кількість таблеток ацетил-саліцилової кислоти (аспірину), здатних викликати пошкодження слизової шлунка, становить 106 на рік. Серйозні побічні ефекти НПЗЗ привели до заборони на застосування в багатьох країнах фенацетину, амідопірину (канцерогенну дію), індопрофена, флуфенамова кислота.

Токсикодинаміка

Оснoву симптомів отруєння НПЗЗ становить НПЗЗ-індукована гастропатія: токсичний гастроентерит (нудота, блювота, біль у животі), коагулопатії, геморагічний синдром, сонливість, головний біль, затримка рідини, набряки, гіпернатріємія, гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну в сироватці і АТ, гіперурикемія, нефротоксичність, глюкозурія, гематурія і протеїнурія, токсична енцефалопатія, набряк легенів, зневоднення (частіше у дітей раннього віку), еозинофільна пневмонія, гіпоглікемія, іноді - гіперглікемія, легенева гіпертензія нзія, гемолітична анемія, гостра печінкова недостатність і гепатит.

Кардіотоксичність властива ПИРАЗОЛОНА. При отруєнні Ібупром-феном спостерігаються метаболічний ацидоз, кома, судоми, брадикардія, гіпотонія. Судоми часто виникають при отруєнні фенілбутазоном і рідко - при отруєнні кетопрофеном. Фенілбутазон може викликати кому, пригнічення дихання, метаболічний ацидоз, зниження артеріального тиску і навіть зупинку серця. Коксиби при отруєнні надають протромботичні дію, саліцилати - синдром Рея і аспіринову астму, індометацин - ретінопа-тію і кератопатію.

Найбільш токсичні з НПЗЗ - індометацин, фенілбутазон і ацетилсаліцилова кислота.

При гострому отруєнні АСК характерні відчуття печіння в порожнині рота і горлі, біль в животі, нудота і блювота з домішкою крові, кривавий пронос. Якщо рівень саліцилової кислоти в плазмі досягає 300 мг / л, з'являються: шум у вухах, туговухість, запаморочення, розлади зору (світлобоязнь), головний біль, безсоння, тремор, гіпервентиляція (глибоке, часте, гучне дихання типу Куссмауля), задишка (без ціанозу), гіперемія шкіри, гіпергідроз, тахіаритмія, почуття тривоги, нерідко повторна блювота, гіпертермія. У важких випадках розвиваються судоми, кома, гіпотермія, дегідратація, шок, набряк легенів і мозку, геморагічний діатез, токсична гепато- і нефропатія або ОПН, носове і рідше шлунково-кишкова кровотеча, метаболічний лактатацидоз і кетоацидоз, азотемія, іноді - метгемоглобінемія, алергічні реакції. У крові виявляються гіпокаліємія, гіпернатріємія, зміна вмісту глюкози, кальцію і фосфору, подвоєння показника гематокриту, гіпопротромбінемія, зменшення агрегації тромбоцитів. У сечі з'являються білок, еритроцити, кетоніві тіла. Смерть може наступити від серцево-судинної недостатності, центрального паралічу дихання, набряку мозку (саліцилати порушують утилізацію глюкози нервовими клітинами), в соматогенній стадії - від пневмонії або ОПН. Отруєння може ускладнюватися синдромом Рея (недоумством, печінкову енцефалопатію). У новонароджених дихальний алкалоз спостерігається не завжди і короткочасно, але розвивається виражена гіпоглікемія.

Механізм токсичної дії

Розвиток гастропатій при застосуванні НПЗЗ пов'язано з механізмом їх протизапальної дії. В результаті пригнічення ферменту циклооксигенази (ЦОГ-1) порушується синтез ПГЕ2, що володіють цитопротективний дією, зменшується кількість слизу, що захищає слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. НПЗЗ також зменшують концентрацію внутрішньоклітинного цАМФ і енергоутворення, внаслідок чого порушується мікроциркуляція в слизовій оболонці шлунка, стимулюють вивільнення цитокінів, що сприяють адгезії нейтрофілів лейкоцитів з утворенням в судинах слизових оболонок «білих» тромбів.

Апоптоз епітеліальних клітин слизової оболонки шлунка, викликаний індометацином, опосередковується збільшенням вмісту ендотеліну-1 в слизовій оболонці і розвитком мікроциркуляторних порушень. Патогенетичною основою індометацинової виразок є тромбоз судин кишечника. Шлунково-кишкові ускладнення при застосуванні всередину фенілбутазона обумовлені його місцевою дією і посиленням пепсінообрання при парентеральному введенні.

НПЗЗ послаблюють і другу лінію захисту слизової оболонки шлунка, викликаючи реакцію гликокалікса, пошкодження апікальних і базальних мембран епітелію і його посилену десквамацію, подальше утворення виразок, некрозу і перфорації. Гастротоксичність НПЗЗ проявляється як при парентеральному, так і при ентеральному введенні.

Блокада синтезу ПГЕ2 і простагліну в нирках при застосуванні НПЗЗ призводить до звуження судин, погіршення ниркового кровотоку, ішемічних змін в нирках, зниження клубочкової фільтрації і обсягу діурезу, а отже, викликає затримку рідини, набряки, гіпернатріємію, гіперкаліємію, підвищення рівня креатиніну в сироватці і артеріальний тиск. Гіперурикемія пов'язана з затримкою уратів в організмі внаслідок пригнічення їх секреції в дистальних каналцях нирок. Саліцилати пригнічують зв'язування уратів з альбумінами плазми крові. Зменшення виведення сечової кислоти з організму викликає

гострий напад подагри. Прямий вплив НПЗП на паренхіму нирок викликає інтерстиціальний нефрит (анальгетическая нефропатія). Нефротоксичність НПЗЗ при тривалому прийомі пов'язана зі стійким пригніченням синтезу простагландинів, що призводить до ішемії мозкового шару нирок.

Фактори, що підвищують токсичність

Куріння, тривалий прийом, в т.ч. у великих дозах НПЗЗ, способствують прояву токсичної дії. Неприпустимо одночасне застосування НПЗЗ з гепарином та іншими антикоагулянтами (підвищується ризик кровотеч), гіпоглікемічними, сечогінними, антигіпертензивними препаратами. Саліцилати несумісні з антидепресантами, кортикостероїдами, сульфаніламидами, препаратами кальцію і заліза, тиреоїдними препаратами; не можна поєднувати з іншими НПЗЗ (посилюється ульцерогенна дія). АСК несумісна з атропіну сульфатом, вітамінами В1, А, В12, папаверину г / г. Фенілбутазон несумісний з глюкокортикоїдами; мелоксикам - з циклоспорином, метотрексатом, діуретиками. Одночасний прийом з глюкокортикоїдами підвищує ульцерогенність НПЗЗ і ймовірність шлунково-кишкової кровотечі. Прийом НПЗЗ на тлі виразкового ураження слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки в 40% випадків ускладнюється кровотечею.

Насичені м'ясні бульйони, амінокислоти стимулюють вироблення соляної кислоти і підвищують всмоктування НПЗЗ

6. Матеріали методичного забезпечення заняття.

6.1 Завдання для самоперевірки вихідного рівня знань-вмінь

Теоретичні питання

1. Токсикологічна характеристика наркотичних анальгетиків природного та напівсинтетичного походження (морфін, кодеїн, омнопон, етилморфін), синтетичного походження (фентаніл, трамадол, бупренорфін, буторфанол). Методи лікування гострих отруєнь вказаними препаратами (антидотна терапія, заходи медичної допомоги).

2. Токсикологічна характеристика ненаркотичних анальгетиків різних груп: з периферичною дією (метамізол натрію, пенталгін, цитрамон), спазмоанальгетиків (баралгетас, спазмалгон Нео), з центральним компонентом дії (парацетамол, кеторолак). Медична допомога при розвитку токсичних ефектів вказаних препаратів.

3. Токсикологічна характеристика нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) похідних саліцилової кислоти (ацетилсаліцилова кислота, ацетилсаліцилат лізину). Методи лікування гострих отруєнь вказаними препаратами.

4. Токсикологічна характеристика нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) похідних фенілпропіонової та фенілацетатної кислоти (ібупрофен, диклофенак натрію, кетопрофен). Заходи медичної допомоги при розвитку токсичних ефектів препаратів вказаної групи.

5. Токсикологічна характеристика нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) похідних піразолону (фенілбутазон) та індолацетатної кислоти (індометацин). Методи лікування гострих отруєнь вказаними препаратами.

6.2.Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№№ п.п.	Основні завдання, вказівки	Відповіді
1	2	3
1	Токсикологічна характеристика нестероїдних протизапальних засобів – похідних фенілпропіонової та фенілацетатної кислоти: кетопрофен, ібупрофен, диклофенак натрію.	
2	Заходи медичної допомоги при лікуванні гострих отруєнь нестероїдними протизапальними засобами.	
3	Наведіть фактори, які підвищують та знижують токсичність нестероїдних протизапальних засобів.	

7. Матеріали для самоконтролю якості підготовки.

Питання

1. Токсикологічна характеристика спазмоанальгетиків (баралгетас, спазмалгон Нео).
2. Токсикологічна характеристика НПЗЗ похідних фенілпропіонової та фенілацетатної кислоти (ібупрофен, диклофенак натрію, кетопрофен).
3. Токсикологічна характеристика НПЗЗ похідних піразолону (фенілбутазон) та індолацетатної кислоти (індометацин).

8.Матеріали для аудиторної самостійної підготовки:

При самостійному вивченні матеріалу керуватися структурно-логічною схемою: основні токсикокінетичні параметри лікарського препарату, механізм реалізації токсичної дії ліків у зв'язку з їх фармакологічною дією, можливі токсичні прояви та симптоми отруєнь, фактори, які впливають на токсичність, лікування гострих отруєнь, антидотна терапія. Результати вивчення матеріалу оформити в лабораторному журналі у вигляді таблиці

9. Інструктивні матеріали для оволодіння професійними вміннями, навичками:

9.1. Методика виконання роботи, етапи виконання.

Практична робота

З використанням довідникової літератури, наукових та фахових видань дати токсикологічну характеристику наступним групам ліків: наркотичним анальгетикам природного та синтетичного походження; ненаркотичним анальгетикам з центральним компонентом дії, спазмоанальгетикам, з периферичною дією; нестероїдним протизапальним засобам: похідним саліцилової кислоти, піразолону, фенілпропіонової та фенілацетатної кислоти, матеріал узагальнити у вигляді таблиці (*див. табл. 1*).

Таблиця 1

Токсикологічна характеристика наркотичних анальгетиків (НА) природного та синтетичного походження, ненаркотичних анальгетиків (ННА) та нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ)

Група препаратів	Токсико-метричні параметри	Механізм токсичної дії	Токсико-динаміка	Лікування отруєнь	Фактори, які впливають на токсичність
1	2	3	4	5	6

10. Матеріали для самоконтролю оволодіння знаннями, вміннями, навичками, передбаченими даною роботою.

1. Наркотичні анальгетики (НА). Наведіть основні групи препаратів. Механізм токсичної дії. Токсикодинаміка отруєнь зазначеними препаратами.

2. Лікування гострих отруєнь наркотичними анальгетиками (антидотна терапія, заходи медичної допомоги).

3. Наведіть фактори, які підвищують та знижують токсичність наркотичних анальгетиків.

4. Поняття про наркоманію, морфінізм та абстинентний синдром.

5. Ненаркотичні анальгетики (ННА). Назвіть основні групи препаратів. Механізм токсичної дії та симптоми гострих отруєнь ненаркотичними анальгетиками з центральним компонентом дії (парацетамол, кеторолак) в залежності від ступеню інтоксикації.

6. Механізм токсичної дії та симптоми гострих отруєнь ненаркотичними анальгетиками з периферичною дією (метамізол натрію, пенталгін, цитрамон).

7. Механізм токсичної дії та симптоми гострих отруєнь ненаркотичними анальгетиками з групи спазмоанальгетиків (баралгетас, спазмалгон Нео).

8. Лікування гострих отруєнь ненаркотичними анальгетиками.

9. Фактори, які підвищують та знижують токсичність ненаркотичних анальгетиків.

10. Нестероїдні протизапальні засоби. Наведіть основні групи препаратів. Загальні симптоми гострих отруєнь нестероїдними протизапальними засобами.

11. Токсикологічна характеристика нестероїдних протизапальних засобів похідних саліцилової кислоти: ацетилсаліцилова кислота, ацетилсаліцилат лізину. Механізм токсичної дії. Токсикодинаміка.

12. Механізм токсичної дії та симптоми гострих отруєнь нестероїдними протизапальними засобами – похідними піразолону (фенілбутазон), індолацетатної кислоти (індометацин).

11. Тема наступного заняття.

«Токсикологічна характеристика засобів, що пригнічують ЦНС та анестетиків»

Завдання для УДРС та НДРС з теми наступного заняття.

1. Тема № 2

«Токсикологічна характеристика засобів, що пригнічують ЦНС та анестетиків» – 2 год.

2. Актуальність теми

Лікарська токсикологія – прикладна комплексна дисципліна, метою вивчення якої є запобігання, розпізнання отруєнь та надання допомоги при інтоксикації ліками, а також розробка методів пробопідготовки, ідентифікації та визначення лікарських речовин в біологічних об'єктах при отруєннях.

Вивчення дисципліни лікарська токсикологія необхідне провізору для виконання обов'язків судово-медичного токсиколога (що передбачено відповідним наказом Міністерства охорони здоров'я України № 6 від 17.01.1995 р. «Правила проведення судово-медичних експертиз (досліджень) у відділеннях судово-медичної токсикології, бюро судово-медичної експертизи»), а також обов'язків клінічного токсиколога при дослідженні біологічних рідин (сечі, крові, промивних вод шлунку, слини) на вміст екзогенних хімічних речовин у лабораторіях аналітичної токсикології.

Методичні рекомендації до практичних занять з лікарської токсикології рекомендовані для здобувачів вищої освіти 4 курсу (VII семестр) спеціальності 226 Фармація, кваліфікація магістр фармації.

3. Цілі заняття:

3.1. Загальні цілі

- засвоїти умови токсикологічної безпеки застосування лікарських препаратів, що пригнічують та збуджують ЦНС і засобів медіаторної дії.

3.2. Виховні цілі:

- проаналізувати, користуючись сучасними довідниками та фаховими періодичними виданнями з лікарської токсикології, основні механізми реалізації фармакологічної та токсичної дії вказаних ліків;
- засвоїти токсикодинаміку, особливості токсикокінетики, методи лікування отруєнь;
- оцінювати фактори, які впливають на токсичність вказаних груп препаратів при сумісному прийомі з лікарськими засобами інших фармакологічних груп.

3.3. Конкретні цілі

- знати:

- механізм фармакологічної дії груп лікарських засобів, що впливають на ЦНС і медіаторної дії;
- загальні принципи лікування отруєнь ліками.

- оволодіти методиками (вміти):

- оцінювати фактори, які впливають на токсичність вказаних груп препаратів при сумісному прийомі з лікарськими засобами інших фармакологічних груп.

4. Матеріали до аудиторної самостійної підготовки (міждисциплінарна інтеграція).

Дисципліни	Знати	Вміти
Фармацевтична хімія	Хімію сучасних лікарських засобів, хімічні основи фармакологічного ефекту.	Проводити кількісні та якісні реакції на групи БАР
Фармакологія	Групи активних речовин та механізми їх фармакологічної дії на організм	Коректно визначати фармакологічну дозу для лікування патологій
Органічна і біоорганічна хімія	Основи хімічної термінології, теоретичні основи органічної і біоорганічної хімії.	Користуватися методами встановлення структури органічних сполук та вираховувати періоди виведення речовин
Технологія лікарських форм	Сучасні лікарські форми	Визначати біодоступність БАР в залежності від лікарської форми.

5. Зміст теми

Седативні засоби - препарати, які надають помірну заспокійливу дію в результаті зниження збудливості ЦНС і її реактивності до різних дратівливим стимулам. Особливостями седативних засобів є відсутність серйозних побічних ефектів, тому вони широко використовуються в амбулаторній практиці і у хворих похилого віку.

Токсикодинаміка

При тривалому застосуванні препарати брому викликають «бромізм» - синдром, що включає загальну загальмованість, сонливість, ослаблення пам'яті, апатію, зниження потенції, слюзотеча, кашель, нежить, висипання на шкірі, кон'юнктивіти, атаксія і депресію, часто делірій і пурпуру.

Адоніс-бром може подразнювати слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Крім того, при тривалому застосуванні можливе уповільнення серцевого ритму, поява сонливості, млявості, що пов'язано з дією серцевого глікозиду адонізиду.

Механізм токсичної дії

Механізм токсичної дії бромідів може бути пов'язаний як з явищем матеріальної кумуляції (солі бромю швидко надходять в кровотік після прийому всередину, але період напіввиведення бромю складає близько 12 днів, що визначає його кумуляцію в організмі, токсичність і бромізм); так і з пригніченням ЦНС.

Токсикокінетика

Бромід калію і бромід натрію добре всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, кумулюють (матеріальна кумуляція). Розподіляються в організмі в основному позаклітино. Основна кількість виділяється нирками, шлунково-кишкового тракту, а також потовими і

молочними залозами. Зміст брому в плазмі знижується на 50% через 12 днів, сліди виявляються через місяць і більше.

Адоніс-бром всмоктується в травному тракті, частково метаболізує у печінці, виводиться з сечею і фекаліями. Кумуляція не значна. Ефект розвивається через 30 хв - 2 год.

Фактори, що підвищують токсичність

Застосування седативних засобів з фенобарбіталом і іншими препаратами, що пригнічують ЦНС, призводить до посилення седативно-гіпнотичного ефекту і може супроводжуватися пригніченням дихання. Застосування спиртових розчинів седативних препаратів (настоянка глоду, настоянка валеріани) з метронідазолом, тинідазолом, еметином призводить до розвитку дисульфірамоподібних реакцій (біль у грудях, гіперемія шкірних покривів, тахікардія, нудота, блювота, рефлексорний кашель, пульсуючий головний біль, нечітке зір, слабкість, судоми). Калію бромід, на відміну від натрію броміду, не можна вводити внутрішньовенно через різко гнітючої дії калію на провідність і збудливість міокарда. Токсичність адоніс-бромум посилюється в поєднанні з серцевими глікозидами. Всмоктування адоніс-бромум поліпшують холіноблокуючі кошти.

Фактори, що знижують токсичність

Обмеження споживання кухонної солі посилює терапевтичний ефект бромидов. В період лікування препаратами бромум необхідно забезпечувати регулярне спорожнення кишечника, полоскати рот, часто приймати ванну (душ). Всмоктування адоніс-бромум зменшують антациди.

Анксиолітик (транквілізатори)

Анксиолітики, атарактики (anxiolytica; лат. Anxietas тривожний стан, страх + грец. Lytikos здатний розчиняти, що послабляє) вибірково усувають страх, тривогу, емоційну напруженість і застосовуються, головним чином, при неврозах і прикордонних з ними станах. Раніше використовували термін транквілізуючу кошти (лат. Tranquille (are) - «робити спокійним, безтурботним»).

Термін «транквілізатор» ввів американський психіатр В. Rush в 1810 р, назвавши так сконструйоване ним дерев'яне Гамівна крісло.

За тривалістю дії анксиолітики класифікують на:

1. тривалої дії (період напіввиведення більше 20 ч): хлордіазепоксид, діазепам.
2. середнього дії (період напіввиведення від 5 до 20 год): лоразепам, оксазепам, алпразолам.
3. короткої дії (період напіввиведення менше 5 ч): триазолам.

За фармакодинамічним принципом анксиолітики поділяють на:

1. препарати з переважно анксиолітичну дію: діазепам, хлордіазепоксид, лоразепам, алпразолам, клоназепам, феназепам.
2. препарати з переважно снодійним дією: триазолам, Флун-разепам, мідазолам, бротізолам, нітразепам, діазепам.
3. препарати з переважно протисудомну дію: клонузепам, діазепам, нітразепам, феназепам, хлордіазепоксид.
4. препарат з нейролептичеськими властивостями: клозапін.
5. препарат з антидепресантною активністю: алпразолам.

За фармакокінетическим особливостям:

1. більш ліпофільні: діазепам (швидше проходять гематоенцефалічний бар'єр, але швидко розбраті-ються в периферичній жировій тканини, тому їх центральні ефекти наступають швидше, але і швидше виснажуються), менш ліпофільні: лоразепам, оксазепам;

2. за наявності активних метаболітів з тривалим періодом дії - діазепам, хлоразепам і малоактивних метаболітів - алпразолам.

За седативного ефекту:

- з вираженим седативною дією - хлордіазепоксид, феназепам, бенактизин і ін.;
- з незначним седативну дію (алпразолам, бензоклідін, оксазепам та ін.);

«Денні» транквілізатори з переважним анксиолитическим ефектом і мінімальної виразністю седативного або навіть з легкою стимулюючою дією (гідазепам, мебікар).

Токсичні і смертельні дози анксиолітиків широко варіюють залежно від індивідуальної чутливості. Бензодіазепінові пре-Параті - найбільш безпечні. Співвідношення терапевтичної дози і летальної дози - 1: 1000. В середньому токсичний ефект розвивається при прийомі в дозах більше 600 мг / сут. Середня летальна доза бензодіазепінових анксиолітиків > 1-2 г; токсична концентрація в крові - 5-20 мг / л, смертельна - 50 мг / л.

Токсикодинаміка

гостра інтоксикація

I стадія (отруєння легкого ступеня). Наркотичне сп'яніння, сплутаність свідомості, оглушення, сопорозний глибокий сон; контакт з хворими можливий. Психоорганіческий синдром (зниження пам'яті, зниження швидкості реакцій, уповільнення мислення). Зміна величини і реакції зіниць на світло, птоз, ністагм, порушення конвергенції. Гіпотонія м'язів і зниження сухожильних рефлексів, атаксія мозочка. Іноді гіпотонія м'язів змінюється періодичним підвищенням м'язового тону по спастичному типу і пожвавленням сухожильних рефлексів. Диспепсія, блідість і сухість шкірних покривів і слизових оболонок.

II стадія (отруєння середнього ступеня). Поверхнева кома, зазвичай з пригніченням корнеальних і сухожильних рефлексів, порушення ковтання, ослаблення кашльового рефлексу. Зіниці зазвичай вузькі, реакція на світло відсутня. При поверхневій комі характерні обструктивні порушення, викликані асфіксією внаслідок бронхореї і гіперсалівації, западання язика, ларінгобронхоспазма, аспірації. Екстрасистолія, болі за грудиною, ортостатичнагіпотензія.

III стадія (отруєння тяжкого ступеня). Глибока кома з арефлексією, атонією і відсутністю реакції на біль (порушення, викликані пригніченням нейронів довгастого мозку). Переважання мідріазу; реакція зіниць на світло і корнеальна рефлексі відсутні. Порушення дихання - від поверхневого аритмічного дихання до його зупинки. Серцево-судинні порушення - тахікардія, падіння артеріального тиску (пригнічення судинного центру). Розлади терморегуляції (гіпо- або гіпертермія), оліго- і анурія.

При прийомі анксиолітиків бензодіазепінового ряду можливі пара-парадоксально реакції (гостре збудження, тривога, галюцинації, кошмарні сновидіння, напади люті, неадекватна поведінка), частіше виявляються у дітей, хворих похилого віку і пацієнтів з психічними захворюваннями. При виникненні парадоксальних реакцій препарат слід негайно відмінити.

Також характерна т.зв. «Поведінкова токсичність», яка зустрічається у 15,4%, що приймають анксиолітики і проявляється в основному порушеннями уваги і координації рухів.

При раптовій відміні препаратів (особливо на тлі розвитку до них лікарської залежності) може виникнути синдром відміни (тремор, судоми, блювота, підвищена пітливість), в важких випадках - деперсоналізації, галюцинації, епілептичні припадки (різка відміна при епілепсії).

Механізм токсичної дії

Бензодіазепіни взаємодіють зі специфічними бензодіазепіновими рецепторами (є агоністами цих рецепторів), що входять до складу постсинаптичного ГАМКА рецепторного комплексу в лімбічній системі мозку, таламусі, гіпоталамусі, висхідній ретикулярній формації стовбура мозку і вставних нейронах бічних рогів спинного мозку. Бензодіазепіни підвищують чутливість ГАМК-рецепторів до медіатора ГАМК, що обумовлює підвищення частоти відкриття в цитоплазматичній мембрані нейронів каналів для вхідних струмів іонів хлору. В результаті відбувається посилення гальмівного впливу ГАМК і пригнічення міжнейронної передачі у відповідних відділах ЦНС. Це призводить до пригнічення активності норадреналіну, серотоніну, дофаміну і ацетилхоліну в ЦНС. Похідні дифенілметана (бенактизин) називають «центральні холінолітики», тому що вони, в основному, блокують центральні і периферичні М-холінорецептори. Похідні пропандіола (мепротан) пригнічують збудливість підкіркових областей головного мозку, відповідальних за здійснення емоційних реакцій і гальмують передачу збудження в області вставних нейронів спинного мозку.

Токсична дія анксиолітиків обумовлено гальмуванням ЦНС, ослабленням процесів збудження підкоркових утворень, гальмуванням вставних нейронів спинного мозку і таламуса (центральна миорелаксація). У великих дозах пригнічують дихальний і судиноруховий центри.

Токсікокінетика

Все анксиолітики жирорастворими, добре всмоктуються в шлунково-кишковому тракті і на 85-99% зв'язуються з білками плазми. Їх обсяг розподілу коливається від 0,3 до 2 л / кг. Бензодіазепіни - це кислі з'єднання (рКа від 1,3 до 6,2). Основний шлях елімінації - печінковий метаболізм; у деяких бензо-діазепіну є активні метаболіти. Продукти метаболізму бензо-діазепіну виводяться переважно з сечею. $T_{1/2}$ коливається від 2 ч (у бензодіазепінів короткої дії) до 8 діб (у бензодіазепінів тривалої дії).

Анксиолітики проходять через гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри, проникають в молоко матері. Виявляють велику спорідненість до жирів ой тканини, в якій депонуються і звідти поступово вивільняються в кров. Обсяг розподілу становить 1,1-1,5 л / кг. Період полуелімінації ($T_{1/2}$) становить 24-48 годин; може подовжуватися у новонароджених, пацієнтів в літньому віці. Препарати виводяться, головним чином, з сечею у вигляді метаболітів; до 25% препарату може виводитися нирками в незміненому вигляді. Повторні застосування можуть призвести до кумулюванню препарату і його метаболітів.

Фактори, що підвищують токсичність

Спільне застосування неселективних β -адреноблокаторів (пропрій-нолол) і анксиолітиків може сприяти посиленню поведінкової токсичності психотропних засобів. Набагато рідше аналогічні ефекти виникають при поєднанні анксиолітиків з центральними α_2 -адреноміметиками, блокаторами кальцієвих каналів. Пригнічуючий вплив бензодіазепінів на ЦНС підсилюють протиепілептичні, антигістамінні препарати, нейролептики, трициклічні антидепресанти, опіоїди, симпатолітики, холіноблокатори і етанол. Біотрансформацію бензодіазепінів може пригнічувати омепразол, а посилювати - рифампіцин і фенобарбітал.

Комбінація бензодіазепінів з курареподібними миорелаксантами підсилює їх анксиолитическое і токсичну дію.

Препарати, що блокують каналцеву секрецію, можуть перешкоджати процесу кон'югації бензодіазепінів в печінці, що призводить до більш швидкого їх всмоктуванню.

Діазепам несумісний з адреналіном, ізопреналіном, преднізолоном, фенілефрину. Жирна їжа підвищує всмоктування жиророзчинних діазепаму, за рахунок чого посилюється його токсична дія. Хлордіазепоксид має високу спорідненість до білків плазми крові, витісняючи із зв'язку з ним будь-які ліки, і може посилити токсичний ефект останнього. Одночасне застосування такролімусу, сиролімусу, циклоспорину з тофізопамом протипоказано.

Фактори, що знижують токсичність

Щоб уникнути синдрому відміни дозу транквілізаторів слід зменшувати поступово. Синдром відміни згладжується при прийомі α -адрено-блокаторів. Слід уникати прийому бензодіазепінів під час вагітності (особливо в I триместрі) і в період годування грудьми. Є дані про те, що хлордіазепоксид і діазепам підвищують ризик виникнення вроджених вад розвитку при призначенні в I триместрі вагітності. Інші лікарські засоби цієї групи також можуть збільшувати цей ризик, тому до призначення препаратів бензодіазепінового ряду в період вагітності слід підходити дуже обережно і застосовувати їх тільки за відсутності альтернативи, зіставляючи можливий ризик для плоду і користь для матері.

Застосування похідних бензодіазепіну в III триместрі вагітності (особливо в останні тижні) може призвести до накопичення препарату в тканинах плода і, як наслідок, до пригнічення ЦНС у новонароджених. При цьому у новонароджених може відзначатися м'язова слабкість, гіпотермія, пригнічення дихання, порушення смоктального рефлексу. Тривалий прийом бензодіазепінів протягом вагітності може призвести до формування фізичної залежності і розвитку симптомів відміни у новонародженого. Рекомендується уникати тривалого застосування бензодіазепінів в останні терміни вагітності. Куріння послаблює дію бензодіазепінів, так як прискорює їх метаболізм.

Через можливість кумуляції при нирковій недостатності потрібне зменшення дози гидроксизина. Особам похилого віку дікалія клоразепат призначають в половинних дозах.

Для зменшення розвитку токсичної дії приймають після їжі: бенактизин, мепробамат, тріметозін.

Токсикодинаміка

Токсична дія гіпнотиков на ствольову частина довгастого мозку призводить до втрати свідомості і настанню коматозного стану, до порушення функції дихання центрального генезу, що проявляється зменшенням дихання; до паралічу судинного центру, передвісником якого є колаптоїдний стан; до зникнення больових, тактильних і сухожильних рефлексів; до порушення обміну речовин, збільшенню тепловіддачі, зниження температури тіла; до пригнічення діурезу, а олигоурия сприяє підвищенню рівня залишкового азоту в крові; до ваготонії, що проявляється посиленням секреції в бронхах.

Характерними симптомами отруєння барбітуратами є пригнічення ЦНС і ССС. В першу чергу порушується дихання, виникають ознаки гіпоксемії і гіперкапнії. Падає АТ, розвивається шоківий стан, пітливість, швидко слабшає пульс, стає холодною і вологою шкіра, відзначається наявність гемоконцентрації і олігурії. Стійкий рефлекс зіниці на світло, незважаючи на глибоку кому, є специфічним симптомом передозування барбітуратів. Причиною ранньої смерті при отруєнні барбітуратами є кардіо-респіраторна недостатність. Відстрочена загибель вторинна внаслідок гострої судинної недостатності,

гострої ниркової недостатності, аспірації в легені, ателектаз, абсцесів в легенях, набряку легенів і мозку. Елімінація барбітуратів з організму проводиться до остаточного діагнозу загибелі мозку.

Токсичні дози барбітуратів знижують скоротливу здатність міокарду і тонус гладкої мускулатури судин, що, в свою чергу, сприяє зменшенню АТ. Барбітурати в високих концентраціях роблять безпосередній вплив на капілярний ложе: підвищується його проникність, що загрожує появою ускладнень у вигляді набряків легенів і мозку. В подальшому цей патологічний каскад викликає швидке поява трофічних розладів у вигляді буллезного дерматиту і некро-тичного дерматомиозита, що протікають по типу швидко розвиваються пролежнів. Через 16-20 год після останнього прийому барбітуратів з'являються занепокоєння, слабкість, наростаючий тремор рук, безсоння (абстинентний синдром). Через 24-30 год симптоматика стає більш вираженою, приєднуються нудота, блювота, біль у животі; виявляються ознаки респіраторного та метаболічного ацидозу. На 2-3-й день утримання можуть з'явитися клонико-тонічні судоми аж до епілептичного статусу, зорові галюцинації, гіпертермія, рухове збудження, синусова тахікардія.

Незважаючи на велику частоту отруєнь бензодіазепінами (бензодіазепіни займають перше місце серед отруєнь препаратами депримууючих дії), смертельні випадки при прийомі тільки цих речовин вкрай рідкісні. Небезпеку становлять змішані інтоксикації, серед яких домінують комбінації бензодіазепінів з етанолом, антидепресантами, нейролептиками, серцевими глікозидами, коли риси токсичності другого отрути можуть бути «замасковані» бензодіазепінами.

Токсикодинаміка отруєння бензодіазепінами см. В розділі «Анксиолітики».

Ознаками передозування доксиламіну є: тривожність, сонливість вдень, зниження настрою, порушення координації рухів (тремор, атетоз), мідріаз, гіперемія обличчя, підвищення температури тіла, судомна готовність і судоми, епілептиформні припадки, кома.

Для передозування і отруєння похідними циклопіролонів характерно поява "металевого" присмаку в роті, нудота, блювота, психічні порушення (дратівливість, сплутаність свідомості, пригнічений настрій), алергічні реакції. При пробудженні - запаморочення, порушення координації рухів, іноді депресивні стани, агресивність, антеретроградная амнезія.

Ступеня отруєння гіпнотиками

0 ступінь: хворий спить, проте його вдається розбудити і змусити виконувати інструкції.

I ступінь: хворий без свідомості, але реагує на больові роздратування, сухожильні рефлекси збережені (рогівковий рефлекс ослаблений).

II ступінь: хворий без свідомості, не реагує на больові роздратування, сухожильні рефлекси збережені, дихання і кровообіг не порушено.

III ступінь: хворий без свідомості, відсутні деякі або всі сухожильні рефлекси, але підтримується спонтанне дихання і нормальний артеріальний тиск.

IV ступінь: пригнічення дихання, шок.

протимікробні засоби

Місцеві анестетики - лікарські засоби, які викликають місцеву втрату чутливості тканин, блокуючи проведення імпульсів по аферентні нервових волокнах.

Токсикодинаміка

При значному підвищенні вмісту місцевоанестезуючих засобів в крові (наприклад, в результаті випадкового внутрішньосудинного введення) розвиваються системні токсичні ефекти, вираженість яких визначається концентрацією препарату в крові.

У клінічній картині токсичної дії місцевих анестетиків переважають симптоми ураження ЦНС і меншою мірою серцево-судинної системи. Виділяють два види токсичних реакцій з боку ЦНС - малі і великі токсичні реакції.

Малі токсичні реакції - наголошується запаморочення, шум у вухах, головний біль, сонливість або ейфорія, нудота, оніміння мови, миготіння мушок перед очима.

Великі токсичні реакції проявляються клонико-тонічними судомами, втратою свідомості, порушенням дихання, артеріальної гіпотензії аж до колапсу, атріовентрикулярною блокадою, різними аритміями. З боку серцево-судинної системи токсичні симптоми розвиваються рідше. Найбільш часто їх викликають препарати місцевих анестетиків з високою ефективністю і тривалістю дії, наприклад, бупівакаїна гідрохлорид. Відомо, що навіть при використанні терапевтичних доз у пацієнтів відзначалися шлуночкові аритмії, в тому числі, фібриляція шлуночків, зупинка серця тощо.

По токсичності прокаїн в 4 рази поступається кокаїну гідрохлориду. Токсичні ефекти прокаїну такі ж, як і при отруєнні кокаїном гідрохлоридом: характерно збудження ЦНС з подальшим паралічем, а також гостра серцево-судинна недостатність (колапс). Можливі алергічні прояви (свербіж, набряклість, еритема). Продукти гідролізу препарату можуть викликати метгемоглобінемію.

Тетракаїн - одне з найбільш сильних місцевоанестезуючих засобів, за активністю значно перевершує новокаїн і мають високу токсичність (в 10 разів більш токсична останнього). Вища разова доза тетракаїну для дорослих становить 0,09 г (3 мл 3% розчину).

Гостра токсичність бупівакаїну гідрохлориду лише трохи менше, ніж у лідокаїну, але його велика тривалість анестезуючої дії знижує потребу в повторних дозах і, отже, ризик кутуляти ної інтоксикації. Даний препарат може чинити більший токсичний вплив на міокард, ніж інші місцевоанестезуючі засоби. Для прояви кардіотоксичності потрібне швидке внутрішньовенне його введення в великих дозах.

Багато системні токсичні реакції лідокаїну пов'язані не з його резорбтивного дією після всмоктування, а з випадковим внутрішньосудинним введенням. У розчинах з концентрацією до 0,5% він проявляє таку ж токсичність, як і новокаїн. Однак більш концентровані розчини (2%) лідокаїну перевершують за токсичністю прокаїн. При вираженій індивідуальній чутливості та передозуванні спостерігається фібриляція шлуночків і зупинка серця. Так, синусова брадикардія відзначається після одномоментного запровадження 50 мг лідокаїну, атріовентрикулярний блок після дози 800 мг, введеної протягом 12 год. Є відомості про летальні випадки в результаті фібриляції шлуночків після введення 50 мг і в результаті синусової зупинки серця після введення 100 мг лідокаїну. У зв'язку з тим, що препарат метаболізується в печінці, він може надавати гепатотоксична дія. Лідокаїн, на відміну від прокаїну, не робить токсичної дії на функцію дихання.

При хронічній інтоксикації лідокаїном спостерігається:

З боку центральної нервової системи: запаморочення, сонливість, сплутаність свідомості, дизартрія, атаксія, втрата слуху і ейфорія. Розлад зору, порушення м'язової фасцикуляції свідчить про присутність в плазмі токсичних концентрацій лідокаїну і є передвісником судом і коми. Судоми можливі при концентрації в плазмі вище 8 мкг / мл, апное і гіпотонія відзначаються при значних передозуваннях даним препаратом.

З боку серцево-судинної системи: симптоми спостерігаються при застосуванні високих доз лідокаїну у вигляді придушення скоротливості міокарда і уповільнення проведення в ніжці пучка Гіса; виникнення дихального дистрес-синдрому у дорослих і розвитку гострої метгемоглобінемії, гіпотензії, зниження частоти серцевих скорочень, тремору і відсутності реакції на подразники, коми, зупинки дихання.

Механізм токсичної дії лідокаїну

Блокує швидкі натрієві канали, в результаті чого пригнічує автоматизм синусового вузла, уповільнює провідність, пролонгує ефективний рефрактерний період.

Фактори, що підвищують токсичність

Токсичність місцевих анестетиків підвищується при вагітності, порушенні газового складу крові (гіпоксемії, гіперкапнії); ацидозі, гіповолемії, гіпопротеїнемії, анемії, порушенні функції печінки і нирок. Кокаїну гідрохлорид не можна одночасно застосовувати з вазоконст-рікторами, які потенціюють його судинозвужувальну дію.

Прокаїн, тетракаїн, бензокаїн не можна вводити з сульфаніламидами, так як підвищується гіперчутливість до препаратів. Прокаїн не можна поєднувати з іншими місцевими анестетиками, діуретиками, оскільки ці препарати дають з ним перехресну алергію, а також з наркозними засобами через посилення токсичності. В період лікування бензокаїном не рекомендується приймати напої, що містять алкоголь. Тетракаїн не треба використовувати тривалий час і часто в офтальмології.

Концентрація лідокаїну в сироватці крові збільшується при одно-тимчасове застосування з хлорпромазином, пропранололом, бупівакаїном, дізопірамідом, амітриптиліном, имипрамином. У хворих із захворюваннями серця і печінки терапевтична доза лідокаїну повинна бути зменшена, оскільки збільшується період полурелімінації препарату.

Нейротоксичність лідокаїну може проявлятися у хворих з Вира-женними застійними явищами внаслідок декомпенсації серцевої діяльності і при захворюваннях печінки. Через підвищену токсичності осторожно поєднувати лідокаїн з α -адреноблокаторами, з іншими антиаритмічними препаратами, снодійними, седативними, наркозними. Лідокаїн з хінідіном, аміодароном, верапамілом знижує силу і частоту серцевих скорочень, викликає гіпотензію, колапс. Не можна одночасно використовувати бупівакаїн з окситоцином або ерготаміном через можливе різке підвищення артеріального тиску і розвитку інсульту.

Фактори, що знижують токсичність

Обов'язкове застосування рекомендованих доз препаратів і використання малотоксичних місцевих анестетиків. Повільне їх введення (не швидше 10 мл / хв).

У разі розвитку інтоксикації прокаїном після ін'єкції в м'язи руки або ноги рекомендується термінове накладення джгута для зниження далекої-шого надходження препарату в загальний кровотік.

Місцеву анестезію можна проводити без спеціального обладнання і ліків для швидкого купірування токсичних проявів або проведення реанімаційних заходів. Для зниження системного токсичної дії і пролонгування ефекту місцевих анестетиків їх часто комбінують з вазоконстрикторами (адреналін). Оцінка дії після введення першої пробної дози місцевих анестетиків, що містить адреналін: протягом всієї процедури необхідно підтримувати постійний контакт з пацієнтом для виявлення перших ознак токсичної дії.

При захворюваннях серцево-судинної системи, цереброваскулярних розладах з наявністю паралічів в анамнезі, хронічному бр онхіте, Емфі-земе, цукровому діабеті, гіпертиреозі, вираженому неспокої доцільно застосування меншої кількості адреналіну.

Для профілактики судом (прокаїн, артикаїн, лідокаїн, бупівакаїн гідрохлорид, бумекаїн, ультракаїн ДС) доцільно проводити премедикацію бензодіазепінами, а також гіпервентиляцію.

При тривалому застосуванні бензофуурокаїна через 10-15 днів слід зменшити дозу, щоб уникнути кумуляції.

Ультракаїн ДС можна вводити в / в і в область запалення.

У хворих з дефіцитом холінестерази ультракаїн ДС слід застосовувати тільки за невідкладними показниками.

Під час лікування місцевими анестетиками не рекомендується приймати аналептики оскільки виникає небезпека розвитку судом.

6. Матеріали методичного забезпечення заняття.

6.1 Завдання для самоперевірки вихідного рівня знань-вмін

1. Токсикологічна характеристика лікарських препаратів, що пригнічують ЦНС – антипсихотичних засобів (похідні фенотіазину, бутирофенону), анксиолітиків (бензодіазепіни), гіпнотиків (барбітурати), антиконвульсантів (вальпроати), седативних препаратів (броміди). Методи лікування гострих отруень вказаними препаратами.

2. Токсикологічна характеристика лікарських препаратів, що збуджують ЦНС – аналептиків (стрихнін, камфора), психостимуляторів (амфетаміни, кофеїн). Методи лікування гострих отруень вказаними препаратами.

3. Токсикологічна характеристика антидепресантів (ТЦА, інгібітори МАО). Запобігання розвитку токсичних ефектів при застосуванні антидепресантів.

4. Токсикологічна характеристика холіноміметиків (ацетилхолін) та антихолінестеразних (фізостигмін) лікарських засобів. Методи лікування гострих отруень вказаними препаратами.

5. Токсикологічна характеристика антигіпертензивних засобів: адреноміметиків (клонідин), симпатолітиків (резерпін), β-адреноблокаторів (атенолол, пропранолол та ін.). Методи лікування отруень антигіпертензивними препаратами.

6.2.Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№№ п.п.	Основні завдання, вказівки	Відповіді
1	2	3
1	Серцеві глікозиди. Взаємозв'язок між механізмом дії та їх токсичністю. Поняття про дігіталізацію.	
2	Антидотна терапія при отруєннях холіноблокаторами.	
3	Токсикологічна характеристика засобів для лікування ІХС (органічні нітрати). Фактори, які підвищують токсичність нітровоазоділататорів. Допомога при отруєнні лікарськими засобами для лікування стенокардії.	

7. Матеріали для самоконтролю якості підготовки.

Питання

1. Токсикологічна характеристика антиконвульсантів (вальпроати).
2. Токсикологічна характеристика протипаркінсонічних препаратів (циклодол).
3. Токсикологічна характеристика антиаритмічних препаратів – мембраностабілізуючих (хінідин), медіаторної дії (атропіна сульфат).
4. Токсикологічна характеристика засобів для лікування ІХС (органічні нітрати).
5. Токсикологічна характеристика серцевих глікозидів.
6. Токсикологічна характеристика діуретичних засобів (фуросемід).

8. Матеріали для аудиторної самостійної підготовки:

Завдання

Практична робота

З використанням сучасних довідників, наукових та фахових періодичних видань дати токсикологічну характеристику наступним групам ліків: нейролептики, транквілізатори, гіпнотики, седативні засоби, психостимулятори, антидепресанти, холіноміметики та антихолінергічні засоби, антигіпертензивні препарати. Матеріал узагальнити у вигляді таблиці (див. табл.1).

9. Інструктивні матеріали для оволодіння професійними вміннями, навичками:

9.1. Методика виконання роботи, етапи виконання.

Зразок таблиці для заповнення

Токсикологічна характеристика лікарських препаратів, що впливають на ЦНС і медіаторної дії

Група препаратів	Токсикометричні параметри	Механізм токсичної дії	Токсикодинаміка	Лікування отруєнь	Фактори, які впливають на токсичність
1	2	3	4	5	6

10. Матеріали для самоконтролю оволодіння знаннями, вміннями, навичками, передбаченими даною роботою.

1. Антипсихотичні лікарські засоби. Наведіть основні групи препаратів (за механізмом фармакологічної дії, хімічною будовою). Зв'язок між механізмом дії та розвитком токсичних проявів. Симптоми гострих отруєнь нейролептиками.
2. Лікування гострих отруєнь нейролептичними засобами.
3. Особливості токсикокінетики антипсихотичних засобів (об'єм розподілу, здатність піддаватись біотрансформації). Фактори, які впливають на їх токсичність.
4. Транквілізатори (похідні бензодіазепіну). Механізм токсичної дії та симптоми гострих отруєнь в залежності від ступеню інтоксикації.
5. Лікування гострих отруєнь анксиолітиками.
6. Особливості токсикокінетики бензодіазепінів (об'єм розподілу, середня смертельна доза, здатність до кумуляції). Фактори, які впливають на їх токсичність.

7. Токсикологічна характеристика снодійних засобів (барбітурати). Механізми токсичної дії гіпнотиків. Симптоми отруєння в залежності від ступеню інтоксикації.
8. Специфічна токсичність барбітуратів. Кореляція між терапевтичними і токсичними та летальними дозами барбітуратів. Токсикодинаміка отруень барбітуратами.
9. Лікування гострих отруень снодійними засобами. Фактори, що впливають на їх токсичність.
10. Токсикологічна характеристика антиконвульсантів. Механізм токсичної дії. Токсикодинаміка отруень фенітоїном, карбамазепіном, вальпроатами.
11. Лікування гострих отруень антиконвульсантами. Фактори, які підвищують їх токсичність.
12. Токсикологічна характеристика протипаркінсонічних препаратів різних груп (холіноблокатори, дофамінергічні засоби). Заходи допомоги при розвитку токсичних ефектів препаратів вказаної групи.
13. Токсикологічна безпека седативних лікарських засобів. «Бромізм», перша допомога, та його запобігання. Фактори, які підвищують токсичність седативних препаратів.
14. Токсична дія етилового спирту на організм. Стадії дії етилового спирту на ЦНС та клінічні прояви отруєння етанолом в залежності від ступеню інтоксикації. Допомога при гострому отруєнні етиловим спиртом. Поняття про алкоголізм та його лікування.
15. Токсикологічна характеристика аналептичних засобів (стрихнін, камфора). Лікування отруень аналептиками.
16. Психостимулятори (амфетаміни, кофеїн). Токсична дія, клінічні прояви гострих отруень та їх лікування
17. Антидепресанти (ТЦА, інгібітори MAO). Токсикодинаміка, допомога при гострих отруєннях. Фактори, які підвищують токсичність антидепресантів вказаних груп.
18. Холіноміметики та антихолінергічні лікарські засоби. Токсикодинаміка, фактори, які підвищують їх токсичність. Отруєння фосфорорганічними сполуками. Специфічна антидотна терапія при отруєннях.
19. Токсикологічна характеристика антигіпертензивних засобів: адреноміметики (клонідин), симпатолітики (резерпін), β -адреноблокатори (атенолол, пропранолол та ін.). Лікування отруень антигіпертензивними препаратами. Антидотна терапія при отруєннях клонідином.

11.Тема наступного заняття.

«Токсикологічна характеристика антигістамінних засобів та препаратів для лікування алергії»

1.Тема № 3

«Токсикологічна характеристика антигістамінних засобів та препаратів для лікування алергії» – 2 год.

2. Актуальність теми

Лікарська токсикологія – прикладна комплексна дисципліна, метою вивчення якої є запобігання, розпізнання отруєнь та надання допомоги при інтоксикації ліками, а також розробка методів пробопідготовки, ідентифікації та визначення лікарських речовин в біологічних об'єктах при отруєннях.

Вивчення дисципліни лікарська токсикологія необхідне провізору для виконання обов'язків судово-медичного токсиколога (що передбачено відповідним наказом Міністерства охорони здоров'я України № 6 від 17.01.1995 р. «Правила проведення судово-медичних експертиз (досліджень) у відділеннях судово-медичної токсикології, бюро судово-медичної експертизи»), а також обов'язків клінічного токсиколога при дослідженні біологічних рідин (сечі, крові, промивних вод шлунку, слини) на вміст екзогенних хімічних речовин у лабораторіях аналітичної токсикології.

Методичні рекомендації до практичних занять з лікарської токсикології рекомендовані для здобувачів вищої освіти 4 курсу (VII семестр) спеціальності 226 Фармація, кваліфікація магістр фармації.

3. Цілі заняття:

3.1. Загальні цілі

- засвоїти умови токсикологічної безпеки застосування лікарських препаратів місцевоанестезуючої та антигістамінної дії;
- засвоїти основні причини розвитку лікарської алергії;
- засвоїти основні прояви токсичності антибластомних препаратів та антибіотиків.

3.2. Виховні цілі:

- проаналізувати літературні дані в сучасних наукових та фахових виданнях щодо гострих отруєнь препаратами зазначених груп;
- засвоїти основні механізми токсичної дії вказаних препаратів, токсикодинаміку, особливості токсикокінетики, заходи медичної допомоги при лікуванні гострих отруєнь;
- оцінювати фактори, які впливають на токсичність вказаних груп препаратів при сумісному прийомі з лікарськими засобами інших фармакологічних груп.

3.3. Конкретні цілі

- знати:

- класифікацію та фармакологічні властивості місцевоанестезуючих та антигістамінних препаратів, препаратів для лікування алергії (курс фармакології);
- загальні принципи лікування гострих отруєнь зазначеними препаратами.

- оволодіти методиками (вміти):

- оцінювати фактори, які впливають на токсичність вказаних груп препаратів при сумісному прийомі з лікарськими засобами інших фармакологічних груп.

4. Матеріали до аудиторної самостійної підготовки (міждисциплінарна інтеграція).

Дисципліни	Знати	Вміти
Фармацевтична хімія	Хімію сучасних лікарських засобів, хімічні основи фармакологічного ефекту.	Проводити кількісні та якісні реакції на групи БАР
Фармакологія	Групи активних речовин та механізми їх фармакологічної дії на організм	Коректно визначати фармакологічну дозу для лікування патологій
Органічна і біоорганічна хімія	Основи хімічної термінології, теоретичні основи органічної і біоорганічної хімії.	Користуватися методами встановлення структури органічних сполук та вираховувати періоди виведення речовин
Технологія лікарських форм	Сучасні лікарські форми	Визначати біодоступність БАР в залежності від лікарської форми.

5. Зміст теми

В даний час інтоксикації антигістамінними препаратами є одним із перших місць серед лікарських отруєнь. Причиною отруєнь є випадкові проковтування препаратів дітьми, а також передозування з вини лікарів або батьків (прийом таблеток для дорослих). Крім того, антигістамінні препарати (блокатори H₁-гістамінорецепторів) - широко використовувана група ліків, які входять до складу багатьох комбінованих препаратів для лікування застуди, ГРВІ та інших захворювань. З появою на ринку численних засобів від застуди збільшилася і частота отруєнь антигістамінними засобами, оскільки саме вони визначають токсичність зарубіжних «тройчаток» і «пятирчаток». Особливою популярністю серед підлітків користуються комбінації антигістамінних препаратів, центральних холіноблокаторів і етанолу, які застосовують з метою наркотичного дії.

Однак не всі H₁ -гістаміноблокатори однаково небезпечні. «Пріоритет» безумовно належить препаратам, що володіють центральним (седативну) і холіноблокуючу дію. До них відносяться діфенгідрамін (димедрол), дипразин (піпольфен), прометазин (супрастин), хлорпірібензамін, клемастин (тавегіл) та ін. Не виключено пригнічення ЦНС від препаратів, які викликають холіноблокуючих ефектів, але призводять до седатії, наприклад, хлорфеніламіна, азатадіна і ін. останнім часом з'явилося друге і третє покоління H₁-

гістаміноблокаторов, не проникають через гематоенцефалічний бар'єр і не володіють холіноблокуючу активність, - це терфенадин, астемізол, лоратадин (klaritin). Їх токсикодинаміці має іншу спрямованість. Так, описані смертельно небезпечні порушення ритму серця при спільному прийомі протигрибкового препарату кетоконазолу з терфенадином або астемізолом.

У США широко застосовуються неседативні H1-антагоністи: терфенадин (Seldane), астемізол (Hismanal), лоратадин (Claritin) і акривастин (в поєднанні з псевдоефедрином - DuAct). При передозуванні цих ліків, хімічно близьких до трициклічних антидепресантів, можливі небезпечні для життя шлуночкові аритмії, включаючи «піруетная» тахікардію. Индуцированная H1-антагоністами «піруетная» тахікардія зазвичай пов'язана з підвищеною концентрацією ліків: їх навмисної передозуванням 900-3360 мг; ослаблення метаболізму при патології печінки (цироз через зловживання алкоголем) і взаємодія лікарських засобів. Протягом 1 години після їх передозування можуть розвинутися шлунково-кишкові симптоми і летаргія, наступають аритмії і кома. З огляду на можливості антигістамінних препаратів підсилювати дію анальгетиків, психотропних депримуєчих засобів, особливо небезпечних є комбіновані отруєння даними ліками. Дифенгідрамін може вживатися підлітками з метою досягнення токсичного ефекту - делірію. Для досягнення і полегшення розвитку делірію великі дози дифенгідраміну поєднують з алкоголем, який, розчиняючи діфенгідрамін, збільшує швидкість його всмоктування в травному тракті. Одночасне вживання дифенгідраміна в невеликих дозах - 0,15 г (3 таблетки по 0,05 г) з алкоголем супроводжується посиленням сп'яніння.

Токсичний вплив на плід було відзначено при прийомі жінками під час вагітності з метою попередження нудоти і блювоти протигістамінних коштів - дифенгідраміна, дипразина (піпольфену), хлоропіраміну (супрастину), клімастіна (тавегіл). Якщо це робиться в перші 12 тижнів вагітності, то спостерігаються вроджені каліцтва: полідактилія (збільшення кількості пальців), деформація стоп, неопущені насінників, дефекти серцевого м'яза.

За останні роки відзначено значне збільшення числа отруєнь, особливо у дітей та підлітків, протівогістамінними препаратами. З одного боку, це пов'язано з усе більш зростаючим безконтрольним їх при-трансформаційних змін, а з іншого - з різнобічним дією, оскільки дані пре-Параті крім головного властивості (попереджати розвиток і полегшувати перебіг алергічних реакцій) мають також заспокійливим і снодійним дією, посилюють ефекти анальгетиків, знижують температуру тіла.

Токсикодинаміка

У токсичних дозах антигістамінні препарати НЕЙРОТОКСИЧНІСТЬ. Початкові ознаки отруєння антигістамінними препаратами розвиваються в період від 10-20 хв до 1-3 год після вживання препаратів всередину. Нейротоксичеськоє дія проявляється у вигляді порушення свідомості за типом оглушення з розвитком генералізованого антихолінергіческого судомного синдрому.

1 стадія отруєння характеризується головним болем, запамороченням, шумом у вухах, диспепсією (нудотою, рідше блюванням). Розвиваються тахікардія, гіпертермія, підвищення артеріального тиску, перистальтики кишечника, гіперемія шкіри обличчя, мідріаз, сухість шкіри, слизових оболонок. Центральне нейротоксическое дія характеризується нетривалим періодом психомоторного збудження з подальшим наростанням сонливості, млявості, посилюванням порушення свідомості. Виражена м'язова гіпотонія, сухожильні рефлекси знижені, відзначається хитка непевну ходу.

Вегетативний компонент антихолінергіческого синдрому присутній з самого початку інтоксикації: мідріаз, блискучі чорні очі, тахікардія поряд з прискореним мисленням, настороженістю, з елементами агресивності.

2 стадія характеризується порушенням орієнтації на місцевості та в просторі. Ця стадія супроводжується псіховестібулярними порушеннями (ейфорія, ілюзії зі збереженою критикою), делірієм (дезорієнтація, зорові, слухові галюцинації), яскравими ознаками антихолінергіческого синдрому. У відповідь на прохання прочитати, що написано на плакаті, що висить на протилежній стіні, підліток миттєво реагує і, захлинаючись, розповідає про неіснуючу плакаті і написах. Визначається прискорене, стрибкоподібне мислення з елементами абсурду у відповідь на зорові і навіть слухові галюцинації. У такі моменти підлітки асоціальні, агресивні з напрямком агресії в зовнішнє середовище, а це означає, що вони небезпечні для оточуючих і потребують спеціалізованої токсикологічної допомоги.

Зорові галюцинації характеризуються калейдоскопичністю: протягом Дилери відзначають світлі проміжки ясного свідомості. У цей період можливий контакт з потерпілим. Раптові різкі зовнішні подразники (окрик, бавовна в долоні) викликають рецидив делірію, розвиток судом. Критика до галюцинацій на висоті делірію втрачається. Наростають явища антихолінергіческого синдрому: виражена тахікардія, розвиваються ритм галопу, акцент □□ тони на аорті та □□□ тону на верхівці, що характеризує зниження адаптаційних можливостей міокарда і свідчить про його декомпенсації. Кардіомоніторинг дозволяє виявити субепікардіальному ішемію міокарда і збільшення інтервалу Q-T (особливо при прийомі терфенідіна і астемізолу).

3 стадія отруєння супроводжується гіперкінезами типу атетоза, м'язовими фібриляціями, розвитком судомного синдрому і пригніченням свідомості. При переході в третю стадію інтоксикації найбільшу небезпеку становить судомний синдром. Його провісниками можуть бути помірно виражені гіперкінези. Судоми зазвичай клонико-тонічні, що нагадують такі при епілептичному припадку. Первинно генералізовані або серійні судоми можуть побічно свідчити про преморбідні тлі і ускладнювати прогноз. У третій стадії отруєння зберігається тахікардія, мідріаз, сухість шкірних покривів і слизових, при цьому АД починає поступово знижуватися, формується сопор і в подальшому - кома. При глибокій комі розвивається екзотоксическом шок, при якому формується синдром малого викиду на тлі низького ОПС. В результаті виникає декомпенсація гемодинаміки і розвивається гостра серцево-судинна недостатність. Слід зазначити, що раптово виникає брадикардія є несприятливим прогностичним ознакою. Для інтоксикації дифенгідраміном, на відміну від адренотропних засобів і трициклічних антидепресантів, житнеоопасние аритмії дуже характерні, якщо вони і виникають, то більшою мірою в осіб з преморбідним фоном.

Посткоматозний період отруєння антигістамінними засобами супроводжується розвитком токсичної астенії. Небезпеку становлять також ускладнення з боку легень: ателектази, які утворюються внаслідок сухості слизових оболонок органів дихання і пневмонії. Можливі порушення в кістковому мозку.

Слід звернути увагу на ступінь гіпертензії і тахікардії (при отруєнні дифенгідраміном систолічний АТ не вище 140 мм рт. Ст. При ЧСС 120-140 ударів в хвилину). У вкрай важких випадках термінальна стадія подібна станом при отруєнні снодійними препаратами.

Летальний результат настає в результаті припинення серцево-судинної діяльності або паралічу дихального центру. Іноді спостерігають дуже швидка течія отруєння. Відновлювальний (посткоматозний) період тривалий, супроводжується астеноневротичний симптоматикою (які тривалий час зберігаються явищами токсичної астенії), ураженням дихальної системи (ателектази, пневмонії).

Характерно, що антигістамінні препарати в більшості випадків впливають переважно на симпатичну нервову систему, а пізніше на ЦНС (збудження, особливо у маленьких дітей, змінюється гальмуванням).

Найпоширенішим симптомом інтоксикації Н1-гістаміну-блокаторами є помутніння свідомості. Спостерігається поведінку, подібну до кататоническим ступором. Також відзначається пригнічення ЦНС, що призводить до комі. Смерть настає від дихальної недостатності або серцево-судинного колапсу. До симптомів інтоксикації відносяться аритмії, тахікардія, ослаблена моторика шлунково-кишкового тракту, сухість у роті, загушення бронхіального секрету і порушення зору. Підлітки беруть дані препарати для

отримання стану, характерного для 2-ї стадії перебігу синдрому оглушення. Саме психовестібулярні порушення і сприймаються ними як «прихід», «кайф». На цьому рівні в короточасні проміжки частково прояснює свідомість, можливо, встановити формальний контакт з хворим, необхідний для будь-яких відомостей з анамнезу. Велику допомогу надає фармакологічна діагностика - пробне введення аминостигмин, якщо можливо в вену. Відмінності в токсичній дії між H1 і H2-гістаміну-блокаторами незначні.

Механізм токсичної дії блокаторів

H1-гістамінових рецепторів

Механізм інтоксикації препаратами цієї групи ще не зовсім ясний. Відомо, що вони втручаються в кінетику і ефекти багатьох медіаторів ЦНС. H1 -гістаміноблокатори крім блокування H1-рецепторів викликають протівосеротоніновий і холиноблокуючий ефекти; підсилюють активність дофаміну.

Токсикокінетика

Фармакокінетика H1-блокаторів варіабельна. При пероральному застосуванні ці препарати швидко піддаються абсорбції в травному тракті. При аплікації на великій площі ураженої шкіри (особливо у грудних дітей) відбувається значне всмоктування через шкіру. Високоліпофільні препарати мають високу біодоступність, розподіляючись в тканинах і паренхіматозних органах.

Всі препарати швидко всмоктуються, і їх максимальна концентрація в крові виникає приблизно через 1 годину, але перші ознаки інтоксикації H1-гістаміноблокаторами можуть з'явитися вже через 10-20 хвилин. Дифенгідрамін метаболізується в печінці з утворенням діфенілметоксіуксусної кислоти, яка піддається кон'югації з глютаміновою кислотою (збудливий медіатор ЦНС). Обсяг розподілу акривастина дорівнює 0,64 л / кг; період полуелімінації близький до 1,7 год .; приблизно 15-17% дози виявляється в сечі. Обсяг удаваного розподілу у дифенгідраміна 12 л / кг, у діпразина - 13 л / кг, у хлорфеніраміну - 7,5 л / кг, у астемізона - 250 л / кг. Біодоступність дифенгідраміна становить 40%, діпразина - 25%, хлорфеніраміну - 34%, терфінадіна, астемізона, лоратидину - від 80 до 90%.

Тривалість дії цих препаратів залежить від швидкості елімінації: діфенгідрамін виводиться протягом тижня, терфінадин - протягом 24 год, а астемізол - протягом декількох діб.

Лікування гострих отруєнь

Лікування отруєнь антигістамінними препаратами схоже з лікуванням препаратами антихолінергічної дії.

Принципи лікування включають:

- I. Стабілізацію стану хворого
- II. введення антагоністів
- III. симптоматичну терапію
- IV. Видалення отрути і активну детоксикацію
- V. Реабілітаційне лікування

Фактори, що підвищують токсичність

Одночасне застосування терфенадину або астемізолу з протигрибковим засобом кетоконазолом небезпечно для життя. Кетоконазол і ітраконазол пригнічують метаболізм терфенадину, знижуючи кліренс його самого і його активного метаболіту. Такий же ефект може дати будь-який засіб, інгібуючу печінкової системи цитохрому Р-450, зокрема еритроміцин, ципрофлоксацин або дисульфірам. У пацієнта, який брав 60 мг терфенадина 2 рази в день з кетоконазолом, розвинулася важка «піруетная» тахікардія, подовження інтервалу Q-T. Можуть спостерігатися головний біль, нудота, сплутаність свідомості та епілептичні випадки. Також може бути слабка гіпотензія, шлуночкові аритмії, порушення, стан тривоги, парестезія, тремор, безсоння і деперсоналізація. Появі важких аритмій може передувати непритомність. Інгібітори моноаміноксидази пролонгують і підсилюють антихолінергічну дію антигістамінних засобів. Астемізол протипоказаний при дисфункції печінки або електролітному дисбалансі.

Фактори, що знижують токсичність

Азеластин, лоратадин, прометазин, діфенгідрамін, хлоропірамин, мебгідролін, квіфенадін не рекомендують вводити підшкірно через сильного роздратування. Необхідно уникати прямого нанесення антагоністів H₁-ГІСТ-Мінова рецепторів на шкіру внаслідок ризику сенсibilізації. При призначенні оксатоміда пацієнтам з бронхіальною астмою не слід різко змінювати існуючу схему лікування, особливо при проведенні терапії ГКС. При необхідності лікування оксатомідом хворих з ураженням печінки слід починати з половини звичайної дози, зберігаючи інтервал прийому. При анафілактичний шок і в разі інших гострих і важких алергічних реакцій починати терапію слід з в / в введення хлоропіраміну, потім перейти на в / м введення.

6. Матеріали методичного забезпечення заняття.

6.1 Завдання для самоперевірки вихідного рівня знань-вмінь питання

1. Токсикологічна характеристика місцевоанестезуючих засобів (похідні кислоти *n*-амінобензойної: бензокаїн, прокаїну гідрохлорид, тетракаїну гідрохлорид; лідокаїн, кокаїну

гідрохлорид). Методи лікування гострих отруень вказаними препаратами (антидотна терапія, заходи медичної допомоги).

2. Токсикологічна характеристика антигістамінних препаратів (дифенгідрамін (димедрол), дипразин (піпольфен), прометазин (супрастин), клемастин (тавегіл), лоратадин (кларитин)).

3. Основні причини розвитку лікарської алергії. Механізми розвитку лікарської алергії та псевдоалергії. Лікарський анафілактичний шок (АШ) та заходи першої допомоги при АШ.

4. Токсикологічна характеристика антибластомних препаратів (цисплатину, хлоретиламіну (циклофосфаміду)). Антидотна терапія.

5. Токсикологічна характеристика антибіотиків групи лінкозоамідів (лінкоміцину гідрохлорид, кліндаміцин). Заходи надання допомоги при отруєнні антибіотиками.

6.2.Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№№ п.п.	Основні завдання, вказівки	Відповіді
1	2	3
1	Основні причини розвитку лікарської алергії. Чим відрізняються псевдоалергічні реакції від лікарської алергії? Які лікарські препарати найчастіше можуть викликати алергію?	
2	Для робітників яких спеціальностей лікарська алергія може бути професійним захворюванням? Які фактори можуть впливати на ступінь алергенності? Назвіть основні лікарські препарати, що можуть викликати професійні алергії.	
3	Механізми розвитку лікарської алергії та псевдоалергії. Лікарський анафілактичний шок . Які препарати найчастіше можуть бути його індукторами? Заходи першої допомоги при анафілактичному шоці.	

7. Матеріали для самоконтролю якості підготовки.

Питання

1. Токсикологічна характеристика антибластомних препаратів: металоорганічні (цисплатин), похідні хлоретиламіну (циклофосфамід).
2. Антибіотики. Механізм токсичної дії та основні прояви токсичності.
3. Токсикодинаміка, токсикокінетика антибіотиків групи лінкозоамідів (лінкоміцину гідрохлорид, кліндаміцин). Наслідки комбінованого застосування.
4. Лікарська алергія та лікарський анафілактичний шок (АШ). Заходи першої допомоги при АШ.
5. Токсикологічна характеристика глюкокортикостероїдів.

8. Матеріали для аудиторної самостійної підготовки:

Завдання

При самостійному вивченні матеріалу керуватися структурно-логічною схемою: основні токсикокінетичні параметри лікарського препарату, механізм реалізації токсичної дії ліків у зв'язку з їх фармакологічною дією, можливі токсичні прояви та симптоми отруєнь, фактори, які впливають на токсичність, лікування гострих отруєнь, антидотна терапія.

Результати вивчення матеріалу оформити в лабораторному журналі у вигляді таблиці (див. табл.1).

9. Інструктивні матеріали для оволодіння професійними вміннями, навичками:

9.1. Методика виконання роботи, етапи виконання.

Користуючись основною та додатковою літературою скласти таблицю (див. табл. 1) наступних препаратів: місцевоанестезуючої дії (прокаїн, бензокаїн, бензофуракаїн, лідокаїн, павестезин, кокаїн); антигістамінної дії (димедрол, дипразин, циклизин, клобутанол, кетотифен та ін.), препаратів, які застосовуються при анафілактичному шоці (епінефрин, преднізолон, дексаметазон).

Таблиця 1

Токсикологічна характеристика місцевоанестезуючих засобів, антигістамінних препаратів, препаратів, що застосовуються при анафілактичному шоці, антибластомних препаратів та антибіотиків

Група препаратів	Токсикометричні параметри	Механізм токсичної дії	Токсикодинаміка	Лікування отруєнь	Фактори, які впливають на токсичність
1	2	3	4	5	6

10. Матеріали для самоконтролю оволодіння знаннями, вміннями, навичками, передбаченими даною роботою.

1. Місцевоанестезуючі засоби. Наведіть основні групи препаратів (синтетичні та природного походження). Симптоми гострих отруєнь місцевими анестетиками.
2. Токсикологічна характеристика місцевоанестезуючих засобів (похідні *n*-амінобензойної кислоти: бензокаїн, прокаїну гідрохлорид, тетракаїну гідрохлорид; лідокаїн, кокаїну гідрохлорид). Механізм токсичної дії. Токсикодинаміка отруєнь прокаїном, тетракаїном, лідокаїном, кокаїном.
3. Наведіть фактори, які підвищують та знижують токсичність місцево-анестезуючих засобів.
4. Лікування гострих отруєнь місцевоанестезуючими препаратами. Заходи медичної допомоги.

5. Антигістамінні препарати. Застосування в медицині та причини гострих отруєнь зазначеними препаратами.
6. Класифікація блокаторів H₁-гістамінових рецепторів (I, II та III покоління). Симптоми гострих отруєнь антигістамінними препаратами.
7. Основні порушення, що виникають при прийомі антигістамінних препаратів.
8. Токсикологічна характеристика антигістамінних препаратів (димедрол, дипразин, супрастин, тавегіл та ін.). Механізм токсичної дії блокаторів H₁-гістамінових рецепторів.
9. Наведіть фактори, які підвищують та знижують токсичність антигістамінних препаратів.
10. Взаємозв'язок між фармакодинамікою та токсичною дією антигістамінних препаратів.
11. Особливості токсикокінетики антигістамінних препаратів (об'єм розподілу, швидкість елімінації, особливості біотрансформації).
12. Загальні принципи лікування гострих отруєнь антигістамінними препаратами.
13. Заходи медичної допомоги при лікуванні гострих отруєнь антигістамінними препаратами.

11.Тема наступного заняття.

«Хіміко-токсикологічний аналіз лікарських речовин – похідних барбітурової та саліцилатної кислот, піразолону5, алкалоїдів (похідних пурину)»

1. Тема № 4

«Хіміко-токсикологічний аналіз лікарських речовин – похідних барбітурової та саліцилатної кислот, піразолону-5, алкалоїдів (похідних пурину)» – 2 год.

2. Актуальність теми

Лікарська токсикологія – прикладна комплексна дисципліна, метою вивчення якої є запобігання, розпізнання отруєнь та надання допомоги при інтоксикації ліками, а також розробка методів пробопідготовки, ідентифікації та визначення лікарських речовин в біологічних об'єктах при отруєннях.

Вивчення дисципліни лікарська токсикологія необхідне провізору для виконання обов'язків судово-медичного токсиколога (що передбачено відповідним наказом Міністерства охорони здоров'я України № 6 від 17.01.1995 р. «Правила проведення судово-медичних експертиз (досліджень) у відділеннях судово-медичної токсикології, бюро судово-медичної експертизи»), а також обов'язків клінічного токсиколога при дослідженні біологічних рідин (сечі, крові, промивних вод шлунку, слини) на вміст екзогенних хімічних речовин у лабораторіях аналітичної токсикології.

Методичні рекомендації до практичних занять з лікарської токсикології рекомендовані для здобувачів вищої освіти 4 курсу (VII семестр) спеціальності 226 Фармація, кваліфікація магістр фармації.

3. Цілі заняття:

3.1. Загальні цілі: засвоїти методику ТШХ-скринінгу речовин кислого, нейтрального та слабоосновного характеру;

3.2. Виховні цілі: засвоїти хімічні реакції та фізико-хімічні методи аналізу, які використовуються у ХТА для виявлення, ідентифікації та кількісного визначення саліцилатів, барбітуратів, похідних пурину, піразолону-5, *n*-амінофенолу.

3.3. Конкретні цілі

- знати:

- фізичні та хімічні властивості саліцилової, барбітурової кислот та їх похідних, похідних пурину, піразолону-5, *n*-амінофенолу (курс фармацевтичної хімії);
- ідентифікацію речовин за електронними спектрами поглинання в УФ-області (курси органічної, фізичної, фармацевтичної хімії);
- фармакологічні властивості похідних саліцилової, барбітурової кислот, пурину, піразолону-5, *n*-амінофенолу (курс фармакології);
- теоретичні основи методу та методологію проведення хроматографічного аналізу в тонкому шарі сорбенту (курси аналітичної, фізичної хімії).

- оволодіти методиками (вміти):

- оцінювати фактори, які впливають на токсичність вказаних груп препаратів при сумісному прийомі з лікарськими засобами інших фармакологічних груп.

4. Матеріали до аудиторної самостійної підготовки (міждисциплінарна інтеграція).

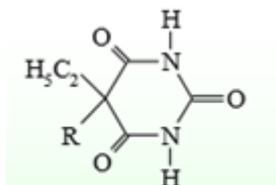
Дисципліни	Знати	Вміти
Фармацевтична хімія	Хімію сучасних лікарських засобів, хімічні основи фармакологічного ефекту.	Проводити кількісні та якісні реакції на групи БАР
Фармакологія	Групи активних речовин та механізми їх фармакологічної дії на організм	Коректно визначати фармакологічну дозу для лікування патологій
Органічна і біоорганічна хімія	Основи хімічної термінології, теоретичні основи органічної і біоорганічної хімії.	Користуватися методами встановлення структури органічних сполук та вираховувати періоди виведення речовин
Технологія лікарських форм	Сучасні лікарські форми	Визначати біодоступність БАР в залежності від лікарської форми.

5. Зміст теми

ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ - ПОХІДНІ БАРБІТУРОВОЇ КИСЛОТИ

Лікарський препарат: Барбітал, Фенобарбітал, Барбаміл, Етамінал натрій, Циклобарбітал

Загальна формула



Використовуються як снодійні засоби.

Призначають при лікуванні епілепсії, атеросклерозу; застосовують при місцевому знеболюванні. проведенні загального і внутрішньокласового наркозу. Як заспокійливі засоби барбітурати входять до складу ряду лікарських препаратів. Згідно з «Переліком наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів», затвердженим постановою кабінету міністрів України від 6 травня 2000 р. (№ 770), більшість барбітуратів належать до психотропних засобів, обіг яких обмежено і відносно яких допускаються виключення деяких видів контролю (Таблиця III. Список № 2).

Токсична дія

•Барбітурати проявляють пригнічуючу дію на ЦНС з переважним гальмуванням у корі головного мозку •пригнічують дихальний центр

- викликають токсичне ураження капілярів головного мозку

Тривалий прийом терапевтичних доз барбітуратів призводить до кумуляції їх в організмі.

При важких отруєннях барбітуратами настає стан наркозу, що швидко переходить у важку кому.

Спостерігають

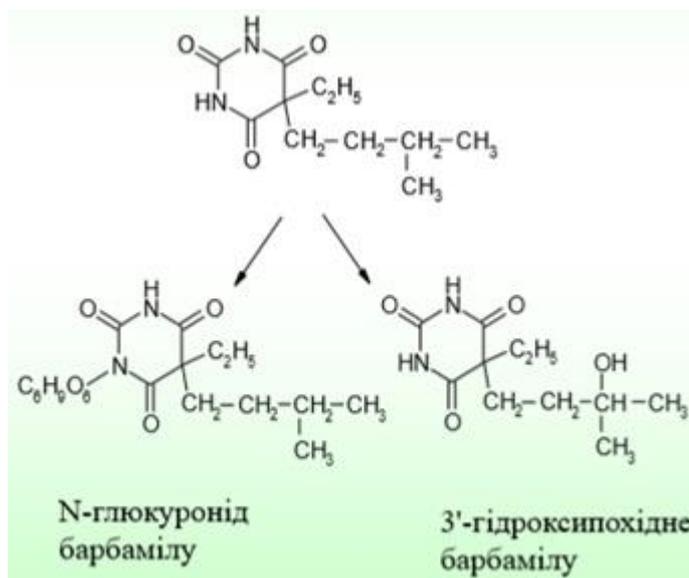
- неврологічні розлади;
- зниження сухожильних рефлексів і реакції зіниць на світло;
- порушення зовнішнього дихання аж до його зупинки
- виключення ротової та глоткоковтальної фаз
- гіпотонію язиково-ковтального м'язу;
- западіння язика є найбільш серйозними ускладненнями від дії барбітуратів.

Звичайно смертельним вважається одномоментне прийняття близько 10 терапевтичних разових доз кожного з препаратів або їх суміші.

Смертельні дози барбітал - 3-4 г фенобарбітал - 1,4-2 г барбаміл - 4-6 г етамінал натрій - 1г.

МЕТАБОЛІЗМ БАРБІТУРАТИВ

утворення глюкуронідів, окислення радикалів у положенні 5 до спиртів, кетонів, карбокспохідних:



ФІЗИКО ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ БАРБІТУРАТИВ

- білі кристалічні або аморфні порошки, без запаху, гіркомого смаку;
- важко розчиняються у воді, добре розчиняються в етанолі, хлороформі, етері, а також у водних розчинах лугів, що пояснюється імідо-імідольною таутомерією;
- здатні сублімуватися.

ЗАГАЛЬНА СХЕМА ХТА БАРБІТУРАТИВ

Об'єкти дослідження: печінка, нирки, мозок, селезінка, вміст шлунку, кров, сеча.

Ізолювання

При спрямованому дослідженні на барбітурати - спеціальні методи ізолювання: екстракція водним розчином натрій гідроксиду (метод Валова) або екстракція водою, підкисленою кислотою сульфатною (метод В.І. Попової)

Додаткова очистка "кислої" хлороформної витяжки

- екстракція-реекстракція
- ТШХ
- поєднання екстракції та ТШХ
- ТФЕ

ТШХ-СКРИНІНГ БАРБІТУРАТИВ

Загальна рухана фаза хлороформ-ацетон (90:10), барбітурати мають значення R_f 0,31-0,41 проявник - 5 % розчин меркурій сульфату і 0,1 % розчин днфенілкарбазону в хлороформі (попередньо). При наявності барбітуратів з'являються плями, забарвлені в синьо-фіолетовий чи червоно-фіолетовий кольори.

Елюювання ацетоном - дослідження елюатів у спеціальних рухомих фазах: етилацетат-етанол-амоній гідроксиду 25% розчин (85:10:2,5) та хлороформ-м-бутанол-амоній гідроксиду 25% розчин (70:40:5). Ідентифікація барбітуратів в присутності «свідків».

МІКРОКРИСТАЛОСКОПІЧНІ РЕАКЦІЇ НА БАРБІТУРАТИ.

- виділення кислотної форми барбітуратів;
- з хлорцинкйодом;
- з сумішшю розчинів ферум (III) хлориду і калій йодиду;
- з калій дийодокупратом в розчині йоду;
- з підкисленим спиртовим розчином калій йодиду;
- з солями купруму і піридином.

6. Матеріали методичного забезпечення заняття.

6.1 Завдання для самоперевірки вихідного рівня знань-вмінь

питання

1. Токсична дія, симптоми інтоксикації, перша допомога та лікування отруєнь похідними саліцилової, барбітурової кислот, пурину, піразолону-5, *n*-амінофенолу.

2. Токсичність та хіміко-токсикологічний аналіз канабіноїдів.

3. Токсикологічне значення та хіміко-токсикологічний аналіз похідних *n*-амінофенолу (парацетамол).

6.2.Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№№ п.п.	Основні завдання, вказівки	Відповіді
1	2	3
1	Хімізми реакцій, які використовуються у ХТА для виявлення саліцилатів, барбітуратів, похідних пурину, піразолону-5.	
2	ХТА (ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення, ідентифікація та кількісне визначення) похідних піразолону-5.	
3	ХТА (ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення, ідентифікація та кількісне визначення) канабіноїдів.	

7. Матеріали для самоконтролю якості підготовки.

Питання

1. Ізолювання барбітуратів з біологічного матеріалу за методами В. І. Попової та П. Валова.
2. ТШХ-скринінг «кислої» хлороформної витяжки.
3. ХТА (ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення, ідентифікація та кількісне визначення) саліцилатів.
4. ХТА (ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення, ідентифікація та кількісне визначення) барбітуратів.
5. ХТА (ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення, ідентифікація та кількісне визначення) алкалоїдів – похідних пурину.
6. ХТА (ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення, ідентифікація та кількісне визначення) похідних *n*-амінофенолу (парацетамол).

8.Матеріали для аудиторної самостійної підготовки:

Завдання

1. У реанімаційне відділення лікарського закладу доставлено потерпілого з такими ознаками отруєння: ціаноз обличчя, розширення зіниць та набухання поверхневих вен шиї внаслідок порушення зовнішнього дихання із западінням язика, різке потовиділення, гіпотермія. Отруєння якими лікарськими препаратами можна припустити? Перша допомога та заходи детоксикації при отруєнні зазначеними препаратами.

2. Які лікарські речовини з групи ненаркотичних анальгетиків виявляють подразнюючу дію на слизову оболонку шлунку, можуть викликати послаблення слуху, загострення бронхіальної астми та порушення згортання крові, що може спричинити розвиток кровотечі? Перша допомога та заходи детоксикації при отруєнні зазначеними препаратами.

3. Які з ненаркотичних анальгетиків виявляють гематотоксичну дію (як метгемоглобінутворювачі). Перша допомога та заходи детоксикації при отруєнні зазначеними препаратами.

4. Який нестероїдний протизапальний засіб має гепатотоксичну дію? Запропонуйте специфічну антидотну терапію при гострому отруєнні зазначеним лікарським засобом.

5. Запропонуйте схему виявлення фенобарбіталу у присутності кофеїну.

6. При виконанні мікрокристалоскопічної реакції утворення кислотної форми барбітурату із «кислої» хлороформної витяжки утворилися кристали двох видів. Як далі проводити ідентифікацію барбітуратів?

7. На хроматограмі після проведення аналізу на барбітурати виявлені плями з однаковим забарвленням та різним значенням R_f . Як далі ідентифікувати кожен із барбітуратів?

9. Інструктивні матеріали для оволодіння професійними вміннями, навичками:

9.1. Методика виконання роботи, етапи виконання.

Опрацювання навчального матеріалу з методів ХТА лікарських речовин проводиться згідно структурно-логічної схеми: застосування, причини отруень, токсична дія лікарської речовини, фізико-хімічні властивості, ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення, ідентифікація та кількісне визначення. Записати у робочому журналі хімізми реакцій виявлення зазначених лікарських речовин. Дати їм хіміко-токсикологічну оцінку (визначити чутливість та специфічність).

Зразок таблиці для заповнення

Токсикологічна характеристика лікарських препаратів похідних барбітурової та саліцилатної кислот, піразолону5, алкалоїдів (похідних пурину)

Група препаратів	Токсико-метричні параметри	Механізм токсичної дії	Токсико-динаміка	Лікування отруень	Фактори, які впливають на токсичність
1	2	3	4	5	6

10. Матеріали для самоконтролю оволодіння знаннями, вміннями, навичками, передбаченими даною роботою.

1. Назвіть речовини кислого, нейтрального і слабоосновного характеру, які мають найбільше токсикологічне значення. Наведіть їх хімічні формули.

2. Симптоми інтоксикації, перша допомога та методи детоксикації при отруєннях барбітуратами, саліцилатами, кофеїном, похідними піразолону-5, парацетамолом.

3. Основні етапи ізолювання барбітуратів за методом П. Валова та В.І. Попової. Переваги цих методів.

4. Таутомерія похідних барбітурової кислоти.

5. Кольорові та мікрокристалоскопічні реакції на барбітурати. Наведіть хімізм реакції фенобарбіталу з ізопропіламіном і солями кобальту.
6. Загальні реакції на барбітурати, хімізм реакцій, їх судово-токсикологічна оцінка.
7. На чому засновано кількісне визначення барбітуратів за допомогою УФ-спектрофотометрії? Наведіть хімізм відповідного процесу.
8. Наведіть формули розрахунку концентрацій, які застосовуються для визначення кількісного вмісту барбітуратів у біологічному матеріалі та біологічних рідинах за методом диференційної УФ-спектрофотометрії. Переваги цього методу в порівнянні з методом прямої УФ-спектрофотометрії.
9. Виявлення барбітуратів при проведенні ТШХ-скринінгу екстрактів з біологічного матеріалу. Які проявники використовують для виявлення барбітуратів на хроматографічних пластинках?
10. Хімічні реакції виявлення похідних саліцилової кислоти, хімізм реакцій, їх судово-токсикологічна оцінка.
11. Кольорові та мікрокристалоскопічні реакції на кофеїн, хімізм реакцій, їх судово-токсикологічна оцінка.
12. Кольорові реакції на похідні піразолону-5 (антипірин, анальгін), хімізм реакцій, їх судово-токсикологічна оцінка.
13. Які проявники використовують для виявлення саліцилової кислоти, кофеїну, антипірину на хроматографічних пластинках?
14. Реакції виявлення парацетамолу. Наведіть їх хімізм та дайте їм хіміко-токсикологічну оцінку.

11.Тема наступного заняття.

«Загальна схема хіміко-токсикологічного аналізу алкалоїдів»

1. Тема № 5

«Загальна схема хіміко-токсикологічного аналізу алкалоїдів» – 2 год.

2. Актуальність теми

Лікарська токсикологія – прикладна комплексна дисципліна, метою вивчення якої є запобігання, розпізнання отруєнь та надання допомоги при інтоксикації ліками, а також розробка методів пробопідготовки, ідентифікації та визначення лікарських речовин в біологічних об'єктах при отруєннях.

Вивчення дисципліни лікарська токсикологія необхідне провізору для виконання обов'язків судово-медичного токсиколога (що передбачено відповідним наказом Міністерства охорони здоров'я України № 6 від 17.01.1995 р. «Правила проведення судово-медичних експертиз (досліджень) у відділеннях судово-медичної токсикології, бюро судово-медичної експертизи»), а також обов'язків клінічного токсиколога при дослідженні біологічних рідин (сечі, крові, промивних вод шлунку, слини) на вміст екзогенних хімічних речовин у лабораторіях аналітичної токсикології.

Методичні рекомендації до практичних занять з лікарської токсикології рекомендовані для здобувачів вищої освіти 4 курсу (VII семестр) спеціальності 226 Фармація, кваліфікація магістр фармації.

3. Цілі заняття:

3.1. Загальні цілі

- засвоїти методику ТШХ-скринінгу речовин основного характеру;

3.2. Виховні цілі:

- засвоїти хімічні реакції та фізико-хімічні методи аналізу, які використовуються у ХТА для виявлення, ідентифікації та кількісного визначення алкалоїдів.

3.3. Конкретні цілі

- знати:

- фізичні, хімічні та фармакологічні властивості алкалоїдів – похідних піридину й піперидину (пахікарпін, нікотин, анабазин), тропану (атропін, кокаїн, скополамін); хіноліну (хінін); фенантренизохіноліну (морфін, кодеїн, етилморфін, героїн); індолу (стрихнін), ациклічних алкалоїдів (ефедрин) (курси фармакології, фармакогнозії, фармацевтичної хімії);

- принципи методів хроматографії в тонкому шарі сорбенту та на папері, фотометрії, УФ- та ІЧ-спектроскопії (курси фізичної, аналітичної, фармацевтичної хімії, фармакогнозії).

- оволодіти методиками (вміти):

- оцінювати фактори, які впливають на токсичність вказаних груп препаратів при сумісному прийомі з лікарськими засобами інших фармакологічних груп.

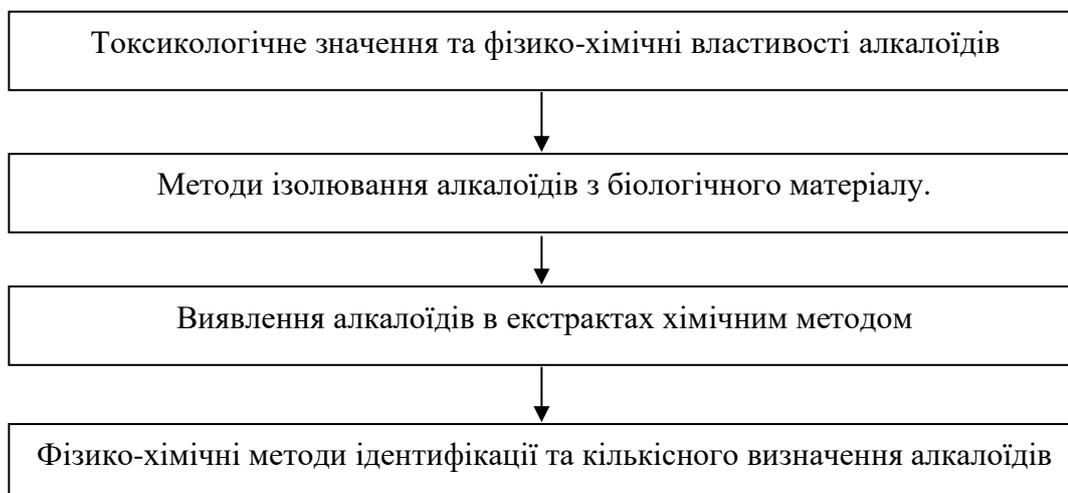
- продемонструвати проведення ТШХ-скринінгу речовин, що виявляються у «лужній» хлороформній витяжці;
- продемонструвати виконання кольорових та мікрокристалоскопічних реакцій виявлення алкалоїдів – похідних піридину та піперидину, тропану, хіноліну, індолу, ациклічної будови.

4. Матеріали до аудиторної самостійної підготовки (міждисциплінарна інтеграція).

Дисципліни	Знати	Вміти
Фармацевтична хімія	Хімію сучасних лікарських засобів, хімічні основи фармакологічного ефекту.	Проводити кількісні та якісні реакції на групи БАР
Фармакологія	Групи активних речовин та механізми їх фармакологічної дії на організм	Коректно визначати фармакологічну дозу для лікування патологій
Органічна і біоорганічна хімія	Основи хімічної термінології, теоретичні основи органічної і біоорганічної хімії.	Користуватися методами встановлення структури органічних сполук та вираховувати періоди виведення речовин
Технологія лікарських форм	Сучасні лікарські форми	Визначати біодоступність БАР в залежності від лікарської форми.

5. Зміст теми

Структурно-логічна схема



Застосування, токсична дія

Пахікарпіну гідрохлорид застосовується у медицині для посилення пологової діяльності, при спазмах периферичних судин.

Нікотин застосовується у сільському господарстві для боротьби зі шкідниками рослин
Токсична дія: Нейролептична, збуджуюча, потім пригнічуюча дія.

Смертельна доза: 0.01-0.08 г (нікотин), 1.0-1.5 г (пахікарпін).

Атропіну сульфат — при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, холециститі, жовчокам'яній хворобі, в офтальмології.

Скополамін - протиблювотний засіб; Кокаїну гідрохлорид -місцевоанестезуюча дія.

Токсична дія: Нейротоксична, викликає привикання, тахікардію, гіпотензію, розширення зіниць, у великих дозах - психічне та рухливе збудження, підвищує внутрішньоочний тиск.

Смертельна доза: 0.01 г - для дітей. 0.05-0.1 г - для дорослих)(атропін), 0.1 г (скополамін), 0.1-1.2 г кокаїн при підшкірних ін'єкціях).

Хінін використовується у вигляді солей - сульфату, гідрохлориду і дигідрохлориду) діє на збудника малярії, застосовується при аритміях, в акушерській практиці для посилення пологової діяльності.

Токсична дія: Дистрофія зорового нерва, неясність бачення, сліпота, параліч дихання та серця.

Смертельна доза: близько 10 г

Кофеїн - захворювання ЦНС,збудження дихального центру, лікування мігрені

Теобромін - спазми судин мозку

Теофілін –діуретик, антнастматичний засіб

Токсична дія: збуджуюча дія на ЦНС. виснажує нервові клітини. погіршення роботи серця.

Смертельна доза: 1,0 г і більше (кофеїн)

Хіміко-токсикологічне дослідження біологічних об'єктів на алкалоїди

Об'єкти дослідження - мозок, печінка, нирки, шлунок і кишечник із вмістом, промивні води шлунку, легені, кров, сеча.

Ізолювання з біологічного матеріалу

- при цілеспрямованому судово-токсикологічному дослідженні проводять за методом В. П. Крамаренка

- при неспрямованому судово-токсикологічному дослідженні проводять за загальними методами (Васильєвої О.О. Стаса-Отто)

Визначаються у “лужній” хлороформній витяжці (більшість алкалоїдів), “кислій” хлороформній витяжці (похідні пурину, індолу).

Додаткова очистка екстрактів: Екстракція, ТШХ, ТФЕ

ТШХ-СКРИНІНГ АЛКАЛОЇДІВ

Загальні ТШХ-системи: Рухомі фази, Метанол - 25 % розчин амонію гідроксиду (100:1.5), Циклогексан - толуен - діетиламін (75:15:10).

Проявники:

Реактив Драгендорфа - оранжеві, жовті, коричневі імами дають третинні аміни (всі алкалоїди).

Розчин нінгідрину (100* протягом 5 хв) - фіолетові, рожеві, жовті плями - первинні та вторинні аміни (ефедрин).

Розчин іодплатнату підкислений - фіолетові, олакитно-фіолстові. сіро-фіолетові, коричнево-фіолетові плями на рожевому фоні дають третинні та четвертинні аміни.

Реактив Манделіна - плями різноманітних кольорів дають багато лікарських речовин (похідні індолу, опіати та ін.).

Реактив Маркі - чорні, фіолетові плями дають опіати та ін.

Сульфатна кислота 10 % р-н, УФ-світло - голуба флюоресценція (хінін).

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА ВИЗНАЧЕННЯ АЛКАЛОЇДІВ

Ідентифікація алкалоїдів:

- фізико-хімічні методи: УФ- (ІЧ-спектроскопія), ГРХ, ВЕРХ
- фармакологічні проби (нікотин, атропін, стрихнін)

Кількісне визначення

Спектральні:

УФ-спектрофотометрія (крім пахікарпіну);

Фотоелектроколориметрія (анабазин за реакцією утворення поліметилового барвника, атропін з п-диметиламінобензальдегідом в сульфатній кислоті конц. кофеїн, морфін з фосфорно-молібденовою кислотою, стрихнін за реакцією з NaNO_2 після відновлення воднем у момент виділення);

Екстракційна фотометрія з кислотними барвниками (кодеїн з тропеоліном 00. пахікарпін з бромфеноловим синім);

Хроматографічні:

ТШХ (планіметричний та денситометричний методи) газо-рідинна, високоефективна рідинна хроматографія.

6. Матеріали методичного забезпечення заняття.

6.1 Завдання для самоперевірки вихідного рівня знань-вмінь
питання

1. Ізолювання алкалоїдів з біологічного матеріалу за методом В. П. Крамаренка.
2. ТШХ-скринінг речовин основного характеру.
3. ХТА (ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення, ідентифікація та кількісне визначення) алкалоїдів – похідних піридину та піперидину (нікотину, анабазину, пахікарпіну).
4. ХТА (ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення, ідентифікація та кількісне визначення) алкалоїдів – похідних тропану (атропіну, скополаміну, кокаїну).
5. ХТА (ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення, ідентифікація та кількісне визначення) алкалоїдів – похідних хіноліну (хініну).
6. ХТА (ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення, ідентифікація та кількісне визначення) алкалоїдів – похідних ізохіноліну (морфіну, кодеїну) та напівсинтетичних опіатів (героїну).
7. ХТА (ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення, ідентифікація та кількісне визначення) алкалоїдів – похідних індолу (стрихнін, бруцин).
8. ХТА (ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення, ідентифікація та кількісне визначення) алкалоїдів ациклічної будови (ефедрин).

6.2.Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№№ п.п.	Основні завдання, вказівки	Відповіді
1	2	3
1	Як у ході хіміко-токсикологічного аналізу відрізнити опій від омнопону? Наведіть хімічні формули природних опіатів, які мають найбільше токсикологічне значення.	
2	На які речовини необхідно провести хіміко-токсикологічне дослідження, щоб довести отруєння героїном? Наведіть хімічну формулу героїну.	
3	Дайте визначення термінам «опіати», «опіоїди». Назвіть напівсинтетичні опіати.	

7. Матеріали для самоконтролю якості підготовки.

Питання

1. Токсична дія на організм, симптоми інтоксикації, перша допомога та заходи детоксикації при отруєннях алкалоїдами різних хімічних груп.
2. Хіміко-токсикологічний аналіз алкалоїдів опію: наркотину, папаверину, напівсинтетичних опіатів – героїну, а також компонентів опію – меконінової кислоти, меконіну.
3. Хімізми реакцій, які використовуються у ХТА для виявлення алкалоїдів вказаних груп.
4. Наркоманія – соціальне зло суспільства. Дайте визначення термінам «наркотична речовина», «психоактивна речовина», «наркоманія», «токсикоманія».

8. Матеріали для аудиторної самостійної підготовки:

Завдання

1. Зафіксовано гостре отруєння опіатами. Запропонуйте заходи першої допомоги та антидотну терапію.
2. У клініку для лікування гострих отруень доставлено потерпілого з наступними симптомами: психічне та рухоме збудження, сухість у роті, розлад ковтання та мови, розширення зіниць, які не реагують на світло. Отруєння якою речовиною можна припустити? Запропонуйте заходи детоксикації організму.
3. Як відрізнити морфін від кодеїну хімічним методом? Наведіть хімічні формули зазначених алкалоїдів.
4. Яка реакція на хінін може бути використана як попередня проба? Наведіть хімічну формулу хініну.

9. Інструктивні матеріали для оволодіння професійними вміннями, навичками:

9.1. Методика виконання роботи, етапи виконання.

З використанням довідникової літератури, наукових та фахових видань дати токсикологічну характеристику наступних ліків: саліцилової кислоти, барбітуратів, кофеїну, антипірину, анальгіну, парацетамолу)

Таблиця 1

Токсикологічна характеристика лікарських препаратів

Група препаратів	Токсикометричні параметри	Механізм токсичної дії	Токсикодинаміка	Лікування отруень	Фактори, які впливають на токсичність
1	2	3	4	5	6

10. Матеріали для самоконтролю оволодіння знаннями, вміннями, навичками, передбаченими даною роботою.

1. Токсикологічне значення алкалоїдів. Класифікація алкалоїдів за хімічною будовою. Наведіть приклади алкалоїдів, що належать до різних хімічних груп.
2. Фізико-хімічні властивості алкалоїдів.
3. Шляхи надходження алкалоїдів до організму, їх розподіл і виведення, основні шляхи метаболізму.
4. Симптоми інтоксикації, перша допомога, методи детоксикації при отруєннях наркотичними анальгетиками групи опію, атропіном, хініном, стрихніном, ефедрином.
5. Основні етапи ізолювання алкалоїдів за методом В.П. Крамаренка.
6. Наведіть групові проявники, які використовуються в ході ТШХ-скринінгу «лужної» хлороформної витяжки.
7. Загальноосадові та кольорові реакції на алкалоїди, техніка їх виконання та хіміко-токсикологічна оцінка.

8. Фізико-хімічні методи, які використовуються для кількісного визначення алкалоїдів.

9. Виділіть загальну кольорову реакцію на алкалоїди групи ізохіноліну. Наведіть хімічні формули морфіну та кодеїну.

10. Дайте судово-токсикологічну оцінку реакції Віталі-Морена. Наведіть її хімізм.

11. Наведіть хімізм кольорової реакції на хінін.

12. Назвіть кольорові та мікрокристалоскопічні реакції на алкалоїди групи піридину і піперидину. Наведіть хімічні формули нікотину, анабазину та пахікарпіну.

11.Тема наступного заняття.

«Хіміко-токсикологічний аналіз алкалоїдів похідних піридину, піперидину та тропану »

1. Тема № 6 «Хіміко-токсикологічний аналіз алкалоїдів похідних піридину, піперидину та тропану» – 2 год.

2. Актуальність теми

Лікарська токсикологія – прикладна комплексна дисципліна, метою вивчення якої є запобігання, розпізнання отруєнь та надання допомоги при інтоксикації ліками, а також розробка методів пробопідготовки, ідентифікації та визначення лікарських речовин в біологічних об'єктах при отруєннях.

Вивчення дисципліни лікарська токсикологія необхідне провізору для виконання обов'язків судово-медичного токсиколога (що передбачено відповідним наказом Міністерства охорони здоров'я України № 6 від 17.01.1995 р. «Правила проведення судово-медичних експертиз (досліджень) у відділеннях судово-медичної токсикології, бюро судово-медичної експертизи»), а також обов'язків клінічного токсиколога при дослідженні біологічних рідин (сечі, крові, промивних вод шлунку, слини) на вміст екзогенних хімічних речовин у лабораторіях аналітичної токсикології.

Методичні рекомендації до практичних занять з лікарської токсикології рекомендовані для здобувачів вищої освіти 4 курсу (VII семестр) спеціальності 226 Фармація, кваліфікація магістр фармації.

3. Цілі заняття:

3.1. Загальні цілі

- засвоїти методику ТШХ-скринінгу алкалоїдів похідних піридину, піперидину та тропану.

3.2. Виховні цілі:

- засвоїти хімічні реакції та фізико-хімічні методи аналізу, які використовуються у ХТА для виявлення, ідентифікації та кількісного визначення алкалоїдів похідних піридину, піперидину та тропану.

3.3. Конкретні цілі

- знати:

- фізичні, хімічні та фармакологічні властивості алкалоїдів – похідних піридину й піперидину (пахікарпін, нікотин, анабазин), тропану (атропін, кокаїн, скополамін);
- принципи методів хроматографії в тонкому шарі сорбенту та на папері, фотометрії, УФ- та ІЧ-спектроскопії (курси фізичної, аналітичної, фармацевтичної хімії, фармакогнозії).

- оволодіти методиками (вміти):

- оцінювати фактори, які впливають на токсичність вказаних груп препаратів при сумісному прийомі з лікарськими засобами інших фармакологічних груп.

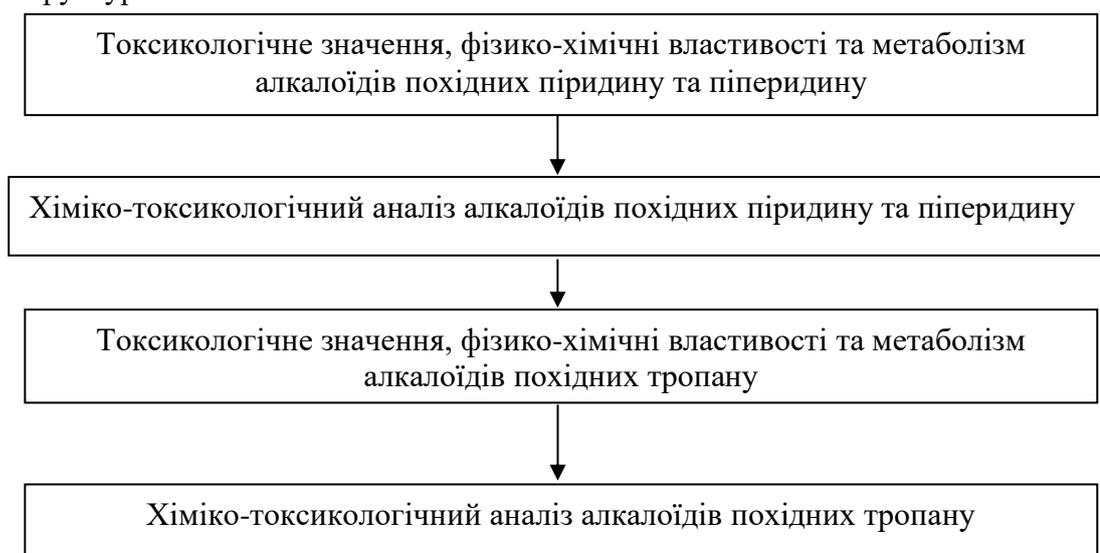
- продемонструвати проведення ТШХ-скринінгу речовин, що виявляються у «лужній» хлороформній витяжці;
- продемонструвати виконання кольорових та мікрокристалоскопічних реакцій виявлення алкалоїдів – похідних піридину та піперидину, тропану.

4. Матеріали до аудиторної самостійної підготовки (міждисциплінарна інтеграція).

Дисципліни	Знати	Вміти
Фармацевтична хімія	Хімію сучасних лікарських засобів, хімічні основи фармакологічного ефекту.	Проводити кількісні та якісні реакції на групи БАР
Фармакологія	Групи активних речовин та механізми їх фармакологічної дії на організм	Коректно визначати фармакологічну дозу для лікування патологій
Органічна і біоорганічна хімія	Основи хімічної термінології, теоретичні основи органічної і біоорганічної хімії.	Користуватися методами встановлення структури органічних сполук та вираховувати періоди виведення речовин
Технологія лікарських форм	Сучасні лікарські форми	Визначати біодоступність БАР в залежності від лікарської форми.

5. Зміст теми

Структурно-логічна схема



Алкалоїди похідні піридину та піперидину: нікотин 3-N-метипролідин, анабазин, пахікарпін, ареколін, коніїн.

Фізико-хімічні властивості

Основи алкалоїдів похідних піридину та піперидину - безбарвні оліїсті (за винятком коніїну) речовини, які змішуються з водою, розчинні у більшості органічних розчинників, леткі - утворюють азеотропні суміші та перегоняються з водяною парою. Екстрагуються органічними розчинниками з водних розчинів при рН= 8,5-10.

Токсикологічне значення

Алкалоїди похідні піридину та піперидину у «великих» дозах пригнічують центральну та вегетативну нервові системи (нікотин та анабазин - «гангліонарні отрути»), уражують серцево-судинну систему, смерть настає внаслідок зупинки дихання та серцевої діяльності.

Нікотин за визначеннями ВООЗ є найотруйнішим алкалоїдам рослинного походження.

Симптоми гострого отруєння: розширення зіниць (за винятком ареколіну), ціаноз слизових оболонок, судоми.

Метаболізм

Абсорбція. Нікотин всмоктується через легені, слизові оболонки ротової порожнини, травний канал та шкіру. Решта алкалоїдів надходить в організм залежно від форми застосування (перорально, парентерально) та всмоктується у кишечнику.

Розподіл. Після всмоктування з током крові розподіляються по органах, частина алкалоїдів зв'язується з білками.

Біотрансформація

1- фаза. Метилування, деметилування, окислення, дециклізація піролідінового кільця.

2- фаза. Утворення кон'югатів з глюкуроноювою кислотою.

Екскреція. Практично всі алкалоїди виводяться з організму у вигляді метаболітів з сечею. Нікотин - з молоком жінок, що годують, пахікарпін - нирками у незмінному стані.

Вибір та відбір зразків

Об'єкти дослідження: секційний матеріал.

Пробопідготовка

Методи виділення і біологічного матеріалу:

Ненаправлений ХТА - загальні методи Васильєвої та Стаса-Отто (локалізація токсикантів у «лужному» хлороформному вилученні).

Направлений ХТА - метод Крамаренка (вода + H_2SO_4 , рН - 2,5) та дистиляція з водяною парою (рН = 8-10).

Виявлення

Попередні дослідження. ТШХ-скринінг:

Рухома фаза - спеціальна система розчинників хлороформ-діетиламін (9:1). Нерухома фаза - силікагель КСК. Проявник реактив Драгендорфа за Мун'є (жовто-коричнєве забарвлення плям). Rf анабазину 0.58; пахікарпіну 0,74; нікотину 0,76.

Аналітичний скринінг з реагентами на анабазин та нікотин:

Реакція з пероксидом водню (хлороформне вилучення + H_2O ; + H_2SO_4 конц.) —» червоне або коричневе забарвлення.

Реакція з ваніліном (хлороформне вилучення + ванілін + HCl конц.) — червоне забарвлення.

Підтверджу вальні дослідження на пахікарпін

Реакція з реактивом Бушарда (характерні кристали зеленого кольору)

Реакція з купрум-йодидним комплексом Утворюються характерні кристали жовтого кольору, які зібрані у пучки.

Реакція з пікриною кислотою. Утворюються характерні кристали у вигляді призм жовто-зеленого кольору. Метод ТШХ. Нерухома фаза - силікагель КСК. Рухома фаза - хлороформ-діетиламін (9:1). Проявник - реактив Драгендорфа за Мун'є, Rf - 0,74.

Кількісне визначення

Метод ВЕРХ. Концентрацію анабазину та нікотину в пробах визначають методом добавок, внутрішнього або зовнішнього стандарту після додаткової очистки екстрактів алкалоїдів. Розрахунок концентрації токсиканту - за площиною або висотою піка.

Фотоколориметричний метод кількісного визначення анабазину. Суміш хлороформний екстракт (насичений HCl) + 1% KCN + 1% хлорамін Б + 0,5% р-н кислоти барбітурової - жовто-оранжеве забарвлення.

Фізико-хімічні властивості

Основи алкалоїдів тропану - безбарвні призматичні кристали, легко розчинні в етанолі, бензині, хлороформі, підкисленій воді. Екстрагуються органічними розчинниками при рН= 7-11.

Солі алкалоїдів (гідрохлориди та сульфати) - білі кристалічні речовини без запаху, легко розчинні у воді та етанолі, мало розчинні в хлороформі.

Хіміко-токсикологічний аналіз алкалоїдів похідних тропану

Вибір та відбір зразків

Секційний матеріал, біологічні рідини, потові виділення, шкіра, волосся, ЛРС, лікарські та наркотичні засоби.

Пробопідготовка

Методи виділення з біологічного матеріалу:

Ненаправлений ХТА - загальні методи Стаса-Отто та Васильєвої (локалізація алкалоїдів у «лужному» хлороформному вилученні).

Направлений ХТА - метод Крамаренка (вода + H_2SO_4 , рН=2,5).

Методи виділення з біологічних рідин:

Рідинно-рідинна екстракція органічними розчинниками при рН 9-10.

Твердофазна екстракція (картриджі з сорбентом).

Виявлення

Попередні дослідження. Метод ТШХ-скринінгу. Рухома фаза - спеціальна система розчинників хлороформ-ацетон-діетиламін (50:30:2), речовини свідки - стандартні зразки алкалоїдів; проявник - реактив Драгендорфа за Мун'є (рожево-буре забарвлення плями). Rf кокаїну 0,64; атропіну 0,26 та скополаміну 0,44.

Позитивний результат вимагає проведення підтверджувальних досліджень.

ІЧ-спектроскопія: атропін - 1720, 1035, 1153 cm^{-1} ; скополамін - 1725, 1041, 1165, 1060 cm^{-1} ; кокаїн - 1275, 1700, 1106, 1040, 1280 cm^{-1} (диски з КВг).

Інші інструментальні методи: мас-спектрометрія, ТШХ, ІХМ, ВЕРХ, ГХ-МС.

Фармакологічні проби

Атропін, скополамін та кокаїн розширюють зіницю у котів при закапуванні в око при яскравому освітленні.

Фармакогностичні дослідження

Під мікроскопом виявляють характерні ознаки для кожного виду рослин тропанового ряду.

Кількісне визначення^ Метод ВЕРХ, ГРХ

6. Матеріали методичного забезпечення заняття.

6.1 Завдання для самоперевірки вихідного рівня знань-вмінь
питання

1. Фізико-хімічні властивості похідних піридину та піперидину
2. Яке токсикологічне значення похідних піридину та піперидину
3. У чому закладається абсорбція похідних піридину та піперидину
4. Як відбувається розподіл похідних піридину та піперидину
5. У чому полягає біотрансформація похідних піридину та піперидину

6. Назвіть особливості екскреції похідних піридину та піперидину
7. Шляхи біотрансформації нікотину
8. Підтверджувальні дослідження на нікотин та анабазин (Реакція з реактивом Драгендорфа)
9. Підтверджувальні дослідження на нікотин та анабазин (Реакція з сіллю Рейнеке)
10. Підтверджувальні дослідження на нікотин та анабазин (Реакція з пікриновою кислотою)

6.2.Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№№ п.п.	Основні завдання, вказівки	Відповіді
1	2	3
1	Алкалоїди похідні піридину та піперидину: 1, 2, 3	
2	Підтверджувальні дослідження на пахікарпін (Реакція з реактивом Бушарда)	
3	Кількісне визначення пахікарпіну	

7. Матеріали для самоконтролю якості підготовки.

Питання

9. Ізолювання алкалоїдів з біологічного матеріалу за методом В. П. Крамаренка.
 10. ТШХ-скринінг речовин основного характеру.
 11. ХТА (ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення, ідентифікація та кількісне визначення) алкалоїдів – похідних піридину та піперидину (нікотину, анабазину, пахікарпіну).
 12. ХТА (ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення, ідентифікація та кількісне визначення) алкалоїдів – похідних тропану (атропіну, скополаміну, кокаїну).
 13. ХТА (ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення, ідентифікація та кількісне визначення) алкалоїдів – похідних хіноліну (хініну).
 14. ХТА (ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення, ідентифікація та кількісне визначення) алкалоїдів – похідних ізохіноліну (морфіну, кодеїну) та напівсинтетичних опіатів (героїну).
 15. ХТА (ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення, ідентифікація та кількісне визначення) алкалоїдів – похідних індолу (стрихнін, бруцин).
- ХТА (ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення, ідентифікація та кількісне визначення) алкалоїдів ациклічної будови (ефедрин).

8.Матеріали для аудиторної самостійної підготовки:

Завдання

З використанням довідникової літератури, наукових та фахових видань дати токсикологічну характеристику наступних ліків:

(атропін, скополамін, хінін, кофеїн, теобромін, теофилін)

9. Інструктивні матеріали для оволодіння професійними вміннями, навичками:

9.1. Методика виконання роботи, етапи виконання.

Зразок заповнення таблиці

Токсикологічна характеристика лікарських препаратів

Група препаратів	Токсикометричні параметри	Механізм токсичної дії	Токсикодинаміка	Лікування отруєнь	Фактори, які впливають на токсичність
1	2	3	4	5	6

10. Матеріали для самоконтролю оволодіння знаннями, вміннями, навичками, передбаченими даною роботою.

1. Екстракційно-фотометричний метод кількісного визначення анабазину та нікотину
2. Токсикологічне значення, властивості та метаболізм алкалоїдів похідних тропану
3. Класифікація алкалоїдів тропану
4. Шляхи біотрансформації алкалоїдів похідних тропану
5. Хіміко-токсикологічний аналіз алкалоїдів похідних тропану

11. Тема наступного заняття.

«Хіміко-токсикологічний аналіз опіатів та опіоїдів»

1. Тема № 7

«Хіміко-токсикологічний аналіз опіатів та опіоїдів» – 2 год.

2. Актуальність теми

Лікарська токсикологія – прикладна комплексна дисципліна, метою вивчення якої є запобігання, розпізнання отруєнь та надання допомоги при інтоксикації ліками, а також розробка методів пробопідготовки, ідентифікації та визначення лікарських речовин в біологічних об'єктах при отруєннях.

Вивчення дисципліни лікарська токсикологія необхідне провізору для виконання обов'язків судово-медичного токсиколога (що передбачено відповідним наказом Міністерства охорони здоров'я України № 6 від 17.01.1995 р. «Правила проведення судово-медичних експертиз (досліджень) у відділеннях судово-медичної токсикології, бюро судово-медичної експертизи»), а також обов'язків клінічного токсиколога при дослідженні біологічних рідин (сечі, крові, промивних вод шлунку, слини) на вміст екзогенних хімічних речовин у лабораторіях аналітичної токсикології.

Методичні рекомендації до практичних занять з лікарської токсикології рекомендовані для здобувачів вищої освіти 4 курсу (VII семестр) спеціальності 226 Фармація, кваліфікація магістр фармації.

3. Цілі заняття:

3.1. Загальні цілі

- засвоїти методику ТШХ-скринінгу опіатів та опіоїдів.

3.2. Виховні цілі:

- засвоїти хімічні реакції та фізико-хімічні методи аналізу, які використовуються у ХТА для виявлення, ідентифікації та кількісного визначення опіатів та опіоїдів.

3.3. Конкретні цілі

- знати:

- фізичні, хімічні та фармакологічні властивості опіатів та опіоїдів
- принципи методів хроматографії в тонкому шарі сорбенту та на папері, фотометрії, УФ- та ІЧ-спектроскопії (курси фізичної, аналітичної, фармацевтичної хімії, фармакогнозії).

- оволодіти методиками (вміти):

- оцінювати фактори, які впливають на токсичність вказаних груп препаратів при сумісному прийомі з лікарськими засобами інших фармакологічних груп.
- продемонструвати проведення ТШХ-скринінгу речовин, що виявляються у «лужній» хлороформній витяжці;
- продемонструвати виконання кольорових та мікрокристалоскопічних реакцій виявлення опіатів та опіоїдів.

4. Матеріали до аудиторної самостійної підготовки (міждисциплінарна інтеграція).

Дисципліни	Знати	Вміти
Фармацевтична хімія	Хімію сучасних лікарських засобів, хімічні основи фармакологічного ефекту.	Проводити кількісні та якісні реакції на групи БАР
Фармакологія	Групи активних речовин та механізми їх фармакологічної дії на організм	Коректно визначати фармакологічну дозу для лікування патологій
Органічна і біоорганічна хімія	Основи хімічної термінології, теоретичні основи органічної і біоорганічної хімії.	Користуватися методами встановлення структури органічних сполук та вираховувати періоди виведення речовин
Технологія лікарських форм	Сучасні лікарські форми	Визначати біодоступність БАР в залежності від лікарської форми.

5. Зміст теми

КОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИД

З точки зору токсикології найбільший інтерес представляє кокаїн - алкалоїд, що міститься в листі південноамериканської чагарнику *Erythroxylon Coca*. В даний час кокаїн знаходить застосування майже виключно в цілях поверхневої анестезії.

Токсикодинаміка

У людей з підвищеною чутливістю кокаїн може викликати гостре отруєння, тому що легко всмоктується через слизові оболонки.

Гостре отруєння виникає при нюханні порошку кокаїну гідрохлориду, попаданні його всередину і введенні під шкіру. Симптоми гострого отруєння можуть розвинути раптово або проявитися поступово (при прийомі через рот). Резорбтивна дія супроводжується порушенням функцій ЦНС, кровообігу і дихання. Характерно психічне збудження з сильною балакучістю, рухове занепокоєння, іноді напади буйства з галюцинаціями і маренням. У початковій стадії отруєння спостерігається задишка, частий пульс, підвищення артеріального тиску. Відзначається порушення функції мимічної мускулатури, парестезії, тремтіння рук і всього тіла, іноді клонічні судоми. Шкіра обличчя бліда, зіниці розширені, розвивається загальна слабкість, запаморочення, холодний піт, нудота, рідко блювання, колючоподібний біль в животі, озноб.

При прогресуванні інтоксикації настають втрата свідомості, коматозний стан з епілептиформними клонико-тонічними судомами, частим поганого наповнення пульсом, низьким артеріальним тиском аж до розвитку колапсу, пригніченням і зупинкою дихання.

Гостре отруєння: кокаїн викликає звуження судин, підвищує артеріальний тиск, збільшує частоту серцевих скорочень на тлі звуження коронарних судин, що може призвести до інфаркту міокарда. Можуть виникати геморагії в мозку, судоми, зупинка серця. Дуже небезпечна гіпертермія. Навіть при одноразовому вдиханні - з'являються болі в грудях, шиї, дисфагія.

Хронічне отруєння: виникає психоз, який супроводжується слуховими, зоровими і соматосенсорною галюцинаціями. При тривалому інтраназальному вживанні кокаїну виникає хронічне запалення слизової оболонки носа, яке триває місяцями, постійний нежить, може виникати інфекційний синусит. При тривалому палінні - хронічний кашель, відхаркування чорної, іноді з кров'ю, мокротиння, болю в грудях.

При отруєнні легкого ступеня: ейфорія, ажитація, прискорення мислення, деліріозні епізоди, болі в серці, блідість.

При отруєнні середнього ступеня: визначається картина «адренергічного» психозу - виражене збудження на тлі порушень гемодинаміки, а також пневмоторакс, набряк легенів, летальні аритмії. Інфаркти міокарда та кишечника, церебральні крововиливи, судомний синдром, розрив аневризми, розвиток екзотоксичного шоку.

При отруєнні тяжкого стадії: «адренергічного» синдром - гіпертензії до 200/120 мм рт. ст., аритмії, мідріаз, вологість шкіри, гіпертонус м'язів. Причини смерті при отруєнні кокаїном в токсикогеній фазі - аритмія, крововилив внаслідок розриву аневризми, епілептичний статус, злаякісна гіпертермія. У соматогенній фазі смерть настає від ниркової недостатності, коагулопатії, поліорганної недостатності.

Механізм токсичної дії

Кокаїн порушує зворотне захоплення норадреналіну і дофаміну, що при-водить до підвищення їх концентрації в синаптичній щілині і сприяє їх більш вираженого дії на відповідні рецептори постсинаптичної мембрани. Одночасно знижується їх депо в нейронах, особливо при повторних введеннях кокаїну. Виникає виснаження запасів катехоламінів, перш за все, дофаміну, а для більш повної взаємодії з ним підвищується щільність рецепторів на постсинаптичній мембрані. Порушення функції дофаміну в ЦНС призводить до виникнення психічних порушень. Свідченням недостатності дофаміну в ЦНС є підвищена секреція пролактину і його висока концентрація в плазмі крові. Кокаїн впливає на активність катехоламінів не тільки в ЦНС, а й в периферичних тканинах: частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск, виникає тремор, може розвинути аритмія і

ішемічні пошкодження тканин. Тимчасове підвищення активності дофаміну призводить до зниження апетиту, виникає гіперактивність, статеве збудження. При тривалому застосуванні кокаїну через виснаження запасів дофаміну виникає еректильна дисфункція. Знижується активність серотоніну, що призводить до порушень сну.

До кокаїну гідрохлориду найбільш чутливі кора головного мозку, дихальний та судиноруховий центри довгастого мозку. Після короточасного порушення цих центрів настає параліч і смерть від зупинки дихання. Судорожна реакція обумовлена збудженням центрів спинного мозку і вдруге розвивається гіпоксією. Колаптоїдний реакція більшою мірою пов'язана з явищами сенсibiliзації організму до даного препарату.

Токсикокінетика

При курінні, після в / в введення симптоми передозування кокаїну проявляються через кілька хвилин. Через 1 годину - після введення всередину або після аплікації на шкіру, слизові оболонки. Кокаїн швидко розподіляється в ОЦК і швидко метаболізується із-за допомоги псевдохолінестерази. Концентровані розчини всмоктуються повільніше, ніж розлучені через вираженого вазоконстрикторного дії перших. Близько 80% кокаїну виводиться нирками, при «закислення» сечі виводиться близько 98% метаболітів кокаїну, 10% виводиться нирками в незмінному стані. При поєднанні кокаїну з етанолом відбувається трансетерифікація цих з'єднань і утворюється кокаетанол, який має виражену депримує дію протягом 6 і більше годин.

Лікування гострого отруєння

Як антидот використовують налоксон. Функціональним антагоністом кокаїну є аміностигмін. Пацієнтам з внутрішньовенним веденням героїну вводять налоксон, і вони повинні інтенсивно спостерігатися протягом 4 год після останньої дози антидоту (ризик розвитку набряку легенів).

При отруєнні препаратом, прийнятим перорально, шлунок промивають суспензією активованого вугілля (20-30 г на 1 л води), 1-2% розчином таніну з подальшим введенням суспензії активованого вугілля і сольового проносного магнію сульфату дорослим всередину по 10-30 г в ½ склянки води.

При отруєнні в результаті нюхання порошку кокаїну гідрохлориду промивають порожнину носа розчином калію перманганату (1: 1000).

Після підшкірного введення препарату накладають джгут на кінцівку вище місця ін'єкції, але не більше ніж на 2 год (не допускаючи при цьому зникнення пульсу).

При психічному збудженні і судомах призначають діазепам в / в 0,3 мг / кг в 20 мл 40% розчину глюкози; при відсутності ефекту введення повторити через 10 хв. в тій же дозі; при відсутності ефекту продовжити терапію діазепамом, призначеним шляхом інфузії з

розрахунку 1-2,5 мг / хв до купірування судом. Для усунення спазму судин головного мозку застосовують нітрогліцерин (½-1 таблетку поміщають під язик), надають тілу горизонтальне положення з низько опущеною головою, дають пити каву або міцний чай.

При пригніченні дихання і асфіксії призначають кисень, проводять штучну вентиляцію легенів, форсований діурез.

У разі розвитку гострої серцево-судинної недостатності переливають плазму або її замінники, застосовують ізотонічний розчин натрію хлориду і внутрішньовенно-крапельно вводять норадреналін.

Алергічні прояви усувають призначенням десенсибілізуючої терапії, глюкокортикостероїдів.

6. Матеріали методичного забезпечення заняття.

6.1 Завдання для самоперевірки вихідного рівня знань-вмінь

питання

1. ХТА (ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення, ідентифікація та кількісне визначення) алкалоїдів – похідних ізохіноліну (морфіну, кодеїну) та напівсинтетичних опіатів (героїну).
2. Дайте визначення термінам «опіати», «опіоїди». Назвіть напівсинтетичні опіати.
3. Як у ході хіміко-токсикологічного аналізу відрізнити опій від опію?
4. Наведіть хімічні формули природних опіатів, які мають найбільше токсикологічне значення.

6.2.Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№№ п.п.	Основні завдання, вказівки	Відповіді
1	2	3
1	Джерела одержання морфіну	
2	Токсикологічне значення кодеїну	
3	Метаболізм опіатів	

7. Матеріали для самоконтролю якості підготовки.

Питання

1. Назвіть наркотичні анальгетики групи промедолу (тримепіриду).
2. Назвіть наркотичні анальгетики групи фентанілу.
3. Назвіть наркотичні анальгетики групи фенциклідину
4. Назвіть наркотичні анальгетики групи тебаїну та орипавіну
5. Методи виділення з біологічного матеріалу опіоїдів

6. Кількісне визначення опіатів та опіодів
7. Мікрокристалоскопічні реакції опіатів

8. Матеріали для аудиторної самостійної підготовки:

З використанням довідникової літератури, наукових та фахових видань дати токсикологічну характеристику наступних ліків: (морфін, кодеїн, героїн, діонін, наркотин та папаверин)

9. Інструктивні матеріали для оволодіння професійними вміннями, навичками:

9.1. Методика виконання роботи, етапи виконання.

Зразок заповнення таблиці

Токсикологічна характеристика лікарських препаратів

Група препаратів	Токсико-метричні параметри	Механізм токсичної дії	Токсико-динаміка	Лікування отруєнь	Фактори, які впливають на токсичність
1	2	3	4	5	6

10. Матеріали для самоконтролю оволодіння знаннями, вміннями, навичками, передбаченими даною роботою.

1. Застосування і побічні ефекти морфіну, кодеїну, героїну, діоніну, наркотину та папаверину.
2. Синтетичні замінники морфіну. Особливості дії препаратів. Застосування. Побічні ефекти.
3. Гостре і хронічне отруєння морфіном. Клініка. Заходи допомоги.
4. Поняття про наркоманію, морфінізм та абстинентний синдром.
5. гостре отруєння кокаїном. Клінічна картина та лікування отруєння. Наркоманія кокаїном («кокаїнізм»).
6. Гостре і хронічне отруєння діоніном. Клініка. Заходи допомоги.
7. Гостре і хронічне отруєння папаверином. Клініка. Заходи допомоги.

11. Тема наступного заняття.

«Хіміко-токсикологічний аналіз алкалоїдів похідних хіноліну та індолу »

1. Тема № 8

«Хіміко-токсикологічний аналіз алкалоїдів похідних хіноліну та індолу» – 2 год.

2. Актуальність теми

Лікарська токсикологія – прикладна комплексна дисципліна, метою вивчення якої є запобігання, розпізнання отруєнь та надання допомоги при інтоксикації ліками, а також розробка методів пробопідготовки, ідентифікації та визначення лікарських речовин в біологічних об'єктах при отруєннях.

Вивчення дисципліни лікарська токсикологія необхідне провізору для виконання обов'язків судово-медичного токсиколога (що передбачено відповідним наказом Міністерства охорони здоров'я України № 6 від 17.01.1995 р. «Правила проведення судово-медичних експертиз (досліджень) у відділеннях судово-медичної токсикології, бюро судово-медичної експертизи»), а також обов'язків клінічного токсиколога при дослідженні біологічних рідин (сечі, крові, промивних вод шлунку, слини) на вміст екзогенних хімічних речовин у лабораторіях аналітичної токсикології.

Методичні рекомендації до практичних занять з лікарської токсикології рекомендовані для здобувачів вищої освіти 4 курсу (VII семестр) спеціальності 226 Фармація, кваліфікація магістр фармації.

3. Цілі заняття:

3.1. Загальні цілі

- засвоїти методику ТШХ-скринінгу алкалоїдів похідних хіноліну та індолу.

3.2. Виховні цілі:

- засвоїти хімічні реакції та фізико-хімічні методи аналізу, які використовуються у ХТА для виявлення, ідентифікації та кількісного визначення алкалоїдів похідних хіноліну та індолу.

3.3. Конкретні цілі

- знати:

- фізичні, хімічні та фармакологічні властивості алкалоїдів – хіноліну (хінін) та індолу (стрихнін) (курси фармакології, фармакогнозії, фармацевтичної хімії);
- принципи методів хроматографії в тонкому шарі сорбенту та на папері, фотометрії, УФ- та ІЧ-спектроскопії (курси фізичної, аналітичної, фармацевтичної хімії, фармакогнозії).

- оволодіти методиками (вміти):

- оцінювати фактори, які впливають на токсичність вказаних груп препаратів при сумісному прийомі з лікарськими засобами інших фармакологічних груп.
- продемонструвати проведення ТШХ-скринінгу речовин, що виявляються у «лужній» хлороформній витяжці;

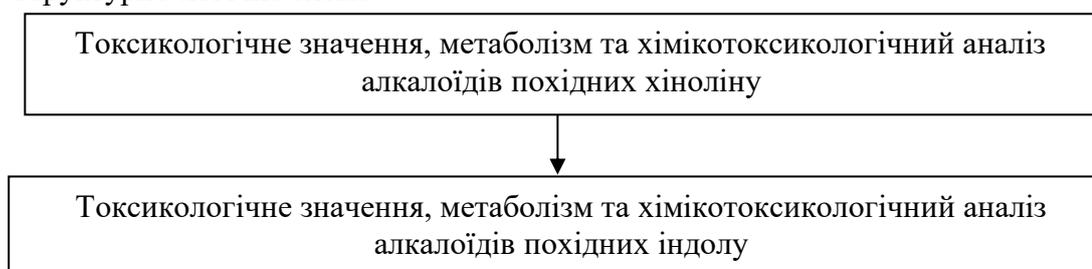
- продемонструвати виконання кольорових та мікрокристалоскопічних реакцій виявлення алкалоїдів – похідних хіноліну та індолу

4. Матеріали до аудиторної самостійної підготовки (міждисциплінарна інтеграція).

Дисципліни	Знати	Вміти
Фармацевтична хімія	Хімію сучасних лікарських засобів, хімічні основи фармакологічного ефекту.	Проводити кількісні та якісні реакції на групи БАР
Фармакологія	Групи активних речовин та механізми їх фармакологічної дії на організм	Коректно визначати фармакологічну дозу для лікування патологій
Органічна і біоорганічна хімія	Основи хімічної термінології, теоретичні основи органічної і біоорганічної хімії.	Користуватися методами встановлення структури органічних сполук та вираховувати періоди виведення речовин
Технологія лікарських форм	Сучасні лікарські форми	Визначати біодоступність БАР в залежності від лікарської форми.

5. Зміст теми

Структурно-логічна схема



Хінін - головний алкалоїд хінного дерева (*Cinchona*)

Хінін основа - кристалічна речовина, розчинна в етанолі, хлороформі, діетиловому етері, мало розчинна у воді.

Солі хініну (сульфати та хлориди) розчинні в етанолі, хлороформі, воді та мало розчинні в діетиловому етері.

Токсикологічні властивості

При гострому отруєнні хінін змінює стан ЦНС, серцево-судинної системи та стимулює мускулатуру матки. Токсичні дози 4-6 г викликають розлади слуху та сліпоту,

переривають вагітність. При патолого-морфологічному дослідженні відмічають набряк мозку та легень.

Хіміко-токсикологічний аналіз

Вибір та відбір зразків для ХТА

Об'єкти дослідження: шлунок та тонкий кишечник з вмістом, печінка, нирки, кров, сеча.

Пробопідготовка

Методи виділення з біологічного матеріалу

- Ненаправлений ХТА - загальні методи Васильєвої та Стаса-Отто (локалізація у “кислому” та “лужному” хлороформних вилученнях).

- Направлений ХТА - спеціальний метод Крамаренка ($H_2O + H_2SO_4$, $pH=2,5$).

Методи виділення з біологічних рідин.

Для виділення хініну з сечі проводять попередній кислотний гідроліз глюкуронидів його метаболітів з послідовною екстракцією токсиканту хлороформом або сорбцією (твердофазна екстракція).

Підтверджу бальні дослідження

Хромогенні реакції

- Реакція флуоресценції. Розчинений в 0,1 М H_2SO_4 сухий залишок частини хлороформного екстракту під дією УФ-світла має яскраву блакитну флуоресценцію, яка змінює забарвлення залежно від pH середовища (при pH 9 - фіолетова флуоресценція).

- Реакція утворення еритрохіну. Розчинений в 0,1 М H_2SO_4 сухий залишок частини хлороформного екстракту окиснюють $Br_2 + 10\% K_3[Fe(CN)_6]$ до 5,8-хінолінхінону, який при взаємодії з неокисненим хініном утворює еритрохін (рожеве або червоно-фіолетове забарвлення у лужному середовищі).

Реакція утворення талейохіну. Розчинений у воді сухий залишок частини хлороформного екстракту окиснюють Br_2 до 5,5-дибром-6-оксохіноліну (жовте забарвлення). Під дією NH_4OH жовте забарвлення змінюється на яскраво-зелене (внаслідок ізомеризації молекул утворюється талейохін). При екстракції хлороформом відповідно забарвлюється органічний шар .

Інструментальні методи. УФ- та ІЧ-спектроскопія, ГРХ, ВЕРХ, ГХ-МС.

Кількісне визначення:

- Метод ВЕРХ. Для визначення концентрації хініну використовують метод добавок, внутрішнього та зовнішнього стандарту. Концентрацію токсиканту визначають за площиною піку на хроматограмі.

- Люмінесцентний аналіз. Інтенсивність флуоресценції сульфатної солі хініну вимірюють на флуориметрі за довжини хвилі 254 нм. Концентрацію токсиканту визначають за калібрувальним графіком.

Алкалоїди похідні індолу

Головні алкалоїди чилибухи або блювотного горіху (*Strychnos nux vomica*)

Токсикологічні властивості

Стрихнін. Стимулятор ЦНС. Токсичні дози спричиняють характерні тетанічні судоми рефлекторного характеру, депресію та параліч дихального центру. Відомі випадки застосування стрихніну як допінгу для покращання спортивних показників та засобу скоєння кримінальних злочинів.

Смертельна доза 0,05 г. Патолого-морфологічна картина при розтині нехарактерна. У трупному матеріалі стрихнін зберігається до 6 років.

Бруцин. Має токсикологічне значення при отруєнні насінням або настоянкою чилибухи. За фармакологічною дією бруцин співвідносний стрихніну, але менш токсичний.

Резерпін. Відноситься до нейрелептичних речовин із седативною дією. При гострому отруєнні характерні глибокий сон, звуження зіниць, блювання, порушення психіки тощо. У трупному резерпін матеріалі не зберігається.

Хіміко-токсикологічний аналіз

Вибір та відбір зразків

Об'єкти дослідження: шлунок та тонкий кишечник з вмістом, нирка, печінка з жовчним міхуром, селезінка, кров, сеча, частини рослин, насіння та ін.

Пробопідготовка

Методи виділення із біологічного матеріалу

- Ненаправлений ХТА - загальні методи Васильєвої та Стаса-Отто (локалізація у "кислому" та "лужному" хлороформних вилученнях).

- Направлений ХТА - метод Крамаренко (вода + H₂SO₄, рН 2).

Метод очищення хлороформного екстракту

Для кількісного визначення резерпіну хлороформний екстракт піддають очищенню методом електрофорезу на папері.

Виявлення

Попередні дослідження. Метод ТШХ-скринінгу

Стрихнін. Стандарт - чистий зразок алкалоїд. Сорбент - силікагель КСК. Рухома фаза - система розчинників хлороформ-діетиламін (9:1). Проявник - реактив Драгендорфа, R_f 0,73 (оранжеве забарвлення плям).

Бруцин. Стандарт - чистий алкалоїд. Сорбент - силікагель КСК. Рухома фаза - система розчинників хлороформ-ацетон-25 % р-н NH₄OH (30:30:2). Проявник - реактив Драгендорфа, 0,21 (рожево-буре забарвлення плями).

Підтверджувальні дослідження. Хімічні реакції

Стрихнін

- Реакція окиснення калію дихроматом у середовищі H₂SO₄ конц. Утворюються струмки фіолетового забарвлення, які швидко зникають. Граничне визначення 1 мкг.
- Реакція з реактивом Манделіна. Утворюється синьо-фіолетове —* пурпурне —> червоне забарвлення.
- Мікрокристалоскопічні реакції. Утворюються кристали характерної форми з сіллю Рейнеке, пікриною кислотою, пікролоною кислотою, NaNO₂+KOH.

Фармакологічна проба

При нанесенні на спинку жаби очищеного сухого залишку хлороформного екстракту, який містить стрихнін, відмічають судоми. Тварина помирає в характерній витягнутій позі.

Кількісне визначення

Стрихнін та бруцин

Для визначення концентрації алкалоїдів застосовують колориметричний метод, заснований на відновленні стрихніну та бруцину воднем у момент виділення. При додаванні окисника (NaNO₂) стрихнін утворює червоне забарвлення розчину, а бруцин - жовто-зелене. Концентрацію токсиканту визначають за калібрувальним графіком (А/С).

Резерпін

Для визначення концентрації резерпіну застосовують флюорометричний метод з попередньою пробопідготовкою. Після ізолювання токсиканту проводять очищення хлороформного екстракту методом електрофорезу на папері.

6. Матеріали методичного забезпечення заняття.

6.1 Завдання для самоперевірки вихідного рівня знань-вмінь питання

1. Токсикологічні властивості похідних хіноліну та індолу
2. Шляхи біотрансформації похідних хіноліну та індолу
3. Хіміко-токсикологічний аналіз похідних хіноліну та індолу
4. Методи виділення з біологічного матеріалу похідних хіноліну та індолу
5. Методи виділення з біологічних рідин похідних хіноліну та індолу
6. ТШХ-скринінг похідних хіноліну та індолу
7. ГРХ-скринінг похідних хіноліну та індолу

6.2.Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№№ п.п.	Основні завдання, вказівки	Відповіді
1	2	3
1	Реакція утворення талейохіну (похідні хіноліну та індолу)	
2	Реакція утворення еритрохіну (похідні хіноліну та індолу)	
3	Реакція флуоресценції (похідні хіноліну та індолу)	

7. Матеріали для самоконтролю якості підготовки.

Питання

1. Кількісне визначення похідних хіноліну та індолу
2. Люмінесцентний аналіз
3. Токсикологічні властивості стрихніну
4. Шляхи біотрансформації індолу
5. Хіміко-токсикологічний аналіз індолу
6. Метод очищення хлороформного екстракту який містить індол
7. Реакції з осадовими речовинами похідних хіноліну та індолу

8.Матеріали для аудиторної самостійної підготовки:

Завдання

З використанням довідникової літератури, наукових та фахових видань дати токсикологічну характеристику наступних ліків: (хініну гідрохлорид, хініну дигідрохлорид, хініну сульфат, стрихніну нітрат, цитизин, бруцин та резерпін)

9. Інструктивні матеріали для оволодіння професійними вміннями, навичками:

9.1. Методика виконання роботи, етапи виконання.

Зразок заповнення таблиці

Токсикологічна характеристика лікарських препаратів

Група препаратів	Токсико-метричні параметри	Механізм токсичної дії	Токсико-динаміка	Лікування отруень	Фактори, які впливають на токсичність
1	2	3	4	5	6

10. Матеріали для самоконтролю оволодіння знаннями, вміннями, навичками, передбаченими даною роботою.

1. Назвіть токсикокінетичні параметри хініну.
2. Назвіть токсикокінетичні параметри стрихніну нітрат.
3. Назвіть токсикокінетичні параметри цитизину.
4. Назвіть токсикокінетичні параметри резерпіну.
5. Розкрийте механізм токсичної дії хініну сульфат.
6. Розкрийте механізм токсичної дії хініну дигідрохлорид.
7. Розкрийте механізм токсичної дії хініну гідр хлорид.
8. Які симптоми гострих та хронічних отруєнь цитизином ви знаєте?
9. Які симптоми гострих та хронічних отруєнь бруцином ви знаєте?
10. Які симптоми гострих та хронічних отруєнь резерпіном ви знаєте?
11. Лікування отруєнь викликане хініном сульфатом.
12. Лікування отруєнь викликане цитизином.
13. Лікування отруєнь викликане резерпіном.
14. Назвіть фактори, які підвищують токсичність хініна гідрохлорида?
15. Назвіть фактори, які підвищують токсичність хініна сульфата?
16. Назвіть фактори, які підвищують токсичність резерпіна?

11.Тема наступного заняття.

«Хіміко-токсикологічний аналіз алкалоїдів похідних фенілалкіламіну та галюциногенів різних хімічних груп »

1. Тема № 9

«Хіміко-токсикологічний аналіз алкалоїдів похідних фенілалкіламіну та галюциногенів різних хімічних груп» – 2 год.

2. Актуальність теми

Лікарська токсикологія – прикладна комплексна дисципліна, метою вивчення якої є запобігання, розпізнання отруєнь та надання допомоги при інтоксикації ліками, а також розробка методів пробопідготовки, ідентифікації та визначення лікарських речовин в біологічних об'єктах при отруєннях.

Вивчення дисципліни лікарська токсикологія необхідне провізору для виконання обов'язків судово-медичного токсиколога (що передбачено відповідним наказом Міністерства охорони здоров'я України № 6 від 17.01.1995 р. «Правила проведення судово-медичних експертиз (досліджень) у відділеннях судово-медичної токсикології, бюро судово-медичної експертизи»), а також обов'язків клінічного токсиколога при дослідженні біологічних рідин (сечі, крові, промивних вод шлунку, слини) на вміст екзогенних хімічних речовин у лабораторіях аналітичної токсикології.

Методичні рекомендації до практичних занять з лікарської токсикології рекомендовані для здобувачів вищої освіти 4 курсу (VII семестр) спеціальності 226 Фармація, кваліфікація магістр фармації.

3. Цілі заняття:

3.1. Загальні цілі

- засвоїти методику ТШХ-скринінгу алкалоїдів похідних фенілалкіламіну та галюциногенів різних хімічних груп.

3.2. Виховні цілі:

- засвоїти хімічні реакції та фізико-хімічні методи аналізу, які використовуються у ХТА для виявлення, ідентифікації та кількісного визначення алкалоїдів похідних фенілалкіламіну та галюциногенів різних хімічних груп.

3.3. Конкретні цілі

- знати:

- фізичні, хімічні та фармакологічні властивості алкалоїдів похідних фенілалкіламіну та галюциногенів різних хімічних груп (курси фармакології, фармакогнозії, фармацевтичної хімії);

- принципи методів хроматографії в тонкому шарі сорбенту та на папері, фотометрії, УФ- та ІЧ-спектроскопії (курси фізичної, аналітичної, фармацевтичної хімії, фармакогнозії).

- оволодіти методиками (вміти):

- оцінювати фактори, які впливають на токсичність вказаних груп препаратів при сумісному прийомі з лікарськими засобами інших фармакологічних груп.
- продемонструвати виконання кольорових та мікрокристалоскопічних реакцій виявлення алкалоїдів похідних фенілалкаміну та галюциногенів різних хімічних груп.

4. Матеріали до аудиторної самостійної підготовки (міждисциплінарна інтеграція).

Дисципліни	Знати	Вміти
Фармацевтична хімія	Хімію сучасних лікарських засобів, хімічні основи фармакологічного ефекту.	Проводити кількісні та якісні реакції на групи БАР
Фармакологія	Групи активних речовин та механізми їх фармакологічної дії на організм	Коректно визначати фармакологічну дозу для лікування патологій
Органічна і біоорганічна хімія	Основи хімічної термінології, теоретичні основи органічної і біоорганічної хімії.	Користуватися методами встановлення структури органічних сполук та вираховувати періоди виведення речовин
Технологія лікарських форм	Сучасні лікарські форми	Визначати біодоступність БАР в залежності від лікарської форми.

5. Зміст теми

Амфетамін (сленгові назви - Bennies, White cross) вперше синтезований у 1887 р. Основними тяжкими наслідками застосування є збільшення вірогідності інсульту та розвиток гіпертензії, аритмії, параноїдальних психозів. Форма застосування - таблетки, капсули, сиропи та еліксири.

Метамфетамін (сленгові назви - Speed, Crank, Мент, Винт) вперше синтезований у 1919 р. Рацемічну форму одержують з фенілацетону та N-метилформаміду, {/-ізомер одержують з ефедрину. Форма застосування - порошок для перорального та парентерального введення. З 1985 р. кристалічний метамфетаміну гідрохлорид (сленгові назви - Ісе, Лід) використовується як наркотичний засіб для паління (найбільш небезпечна форма застосування).

Ефедрон - продукт окиснення ефедрину. Сленгові назви - Джеф, Марчешаль. За стимулювальним ефектом сильніший за ефедрин, галюциноген.

Застосування ефедрону призводить до тяжких неврологічних та психічних порушень.
Форма застосування - ін'єкції.

Хіміко-токсикологічний аналіз

Вибір та відбір зразків для ХТА: Об'єкти дослідження: секційний матеріал (печінка, нирки, легені, селезінка), сеча.

Пробопідготовка: Методи виділення з біологічного матеріалу

Ненаправлений ХТА - загальні методи Васильєвої та Стаса-Отто (локалізація у "лужному" хлороформному вилученні, рН=8-10).

Направлений ХТА - екстракція діетиловим етером або хлороформом із водних вилучень при рН=12.

Метод виділення із сечі

Використовують твердофазну екстракцію (картридж, заповнений сорбентом). Токсикант екстрагують прийнятним органічним розчинником.

Метод очищення вилучень

Реекстракція токсикантів при різних значеннях рН (органічна фаза —▶ водна —▶ органічна).

Виявлення

Попередні дослідження

ТШХ—скринінг: Нерухома фаза - силікагель КСК. Об'єкт дослідження - сухий залишок "лужного" хлороформного екстракту. Речовини свідки - спиртові розчини ефедрину, ефедрону, амфетаміну та метамфетаміну. Рухана фаза - бензен-етанол-діетиламін (9:1:1). Проявники - реактив Драгендорфа (оранжеве забарвлення плям), розчин нінгідрину в ацетоні (н-бутанолі) + Т 80 °С (ефедрин та ефедрон утворюють синьо-фіолетове забарвлення плям, амфетамін - блакитне та метамфетамін - жовто-коричневе забарвлення плям).

Аналітичний скринінг

Похідні фенілалкіламінів з осадовими реактивами (Драгендорфа, Марме, Манера та ін.) утворюють кристалічні або аморфні осадки.

Інструментальні методи Метод ТШХ

Рухома фаза бензен-етанол-діетиламін (9:1:1). Реактив Драгендорфа виявляє всі амфетаміни - оранжеве забарвлення плям. Розчин нінгідрину в н-бутанолі (ацетоні) + Т °С (80°С): плями ефедрину та ефедрону - синє забарвлення, амфетаміну - блакитне, метамфетаміну - жовто-коричневе (I[^] ефедрину 0,41; ефедрону - 0,65 та метамфетаміну - 0,42).

УФ-спектрофотометрія

Ефедрин, амфетамін та метамфетамін у 0,1 М НС1 мають довжину хвилі при 251, 257 та 263 нм; ефедрон - 251 нм.

Інші інструментальні методи

ГХ-МС, ВЕРХ-МС, ВЕРХ. Для визначення концентрації токсиканту використовують метод добавок (до екстракту додають визначену кількість досліджуваного амфетаміну), метод зовнішнього стандарту (здійснюють аналіз екстракту та аналіз еталонного розчину амфетаміну з близькою до досліджуваного токсиканту концентрацією) та метод внутрішнього стандарту (до екстракту додають відому кількість речовини - стандарту).

Експрес-аналіз похідних амфетаміну

Об'єкти дослідження - таблетки, порошки, капсули та ін.

Ідентифікація

- Реакція з реактивом Маркі. Амфетамін утворює оранжеве —► коричневе забарвлення, метамфетамін - жовто-зелене.

- Реакція з реактивом Симона. Зразок об'єкту + суміш 10 % ацетальдегіду та 1 % р-н натрію нітропрусиду + 2 % р-н натрію карбонату. Амфетамін утворює блакитне забарвлення.

- Реакція з модифікованим реактивом Симона. Зразок об'єкту + 1 % р-н натрій нітропрусиду + 5 % водний р-н ацетону + 2 % р-н натрію карбонату. Амфетамін утворює пурпурне забарвлення.

- Реакція з H_2SO_4 конц. Амфетамін та метамфетамін характерного забарвлення не утворюють. Дану реакцію використовують як відмінну від інших похідних (наприклад, більшості алкалоїдів).

Негативний результат реакцій має судово-токсикологічне значення.

Кількісне визначення

Екстракційно-фотометричне визначення ефедрину в сечі Ефедрин екстрагують діетиловим етером. Одержаний екстракт висушують. До сухого екстракту + Ca_2SO_4 крист. + амоніачний розчин CuSO_4 + 5 % розчин СБ2 в бензені. Утворюється іонний асоціат (жовте забарвлення органічного шару).

Мескалін є структурним аналогом амфетаміну. Вперше виділений в 1896 р. з кактусу пейот, який проростає у Північній Америці.

Відомо близько 10 родів сімейства кактусових (Cactaceae), які містять галюциногенний алакалоїд мескалін: рід *Gum - posalycium*, вид *gibbosum* (Аргентина), рід *Islaya*, вид *minor* (Перу) та ін., які використовувалися індіанцями у ритуальних обрядах. У 1620 р. католицька церква заборонила їх використання.

Як галюциногенні засоби застосовують пейот (квітки кактусу), мескалін та його синтетичні аналоги. 200-400 мг мескаліну відповідають 10-25 г сухого пейоту або 50-200 г свіжого кактусу San Pedro. Галюциногенна дія мескаліну зберігається до 2 тижнів після одноразового застосування.

Фізико-хімічні властивості мескаліну

Мескаліну основа - безбарвні кристали, помірно розчинні у воді, розчинні у хлороформі та етанолі, практично нерозчинні в етері.

Мескаліну гідрохлорид - кристали у вигляді голок, легко розчинні у воді та етанолі.

Хіміко-токсикологічний аналіз мескаліну

Об'єкти ХТА: Порошок мескаліну, сухий пейот, зразки кактусу San Pedro та ін. речові докази, біологічні рідини.

Пробопідготовка: Методи виділення з біологічних рідин Застосовують метод рідинно-рідинної екстракції при рН 9-12, екстрагенти - хлороформ, н-бутилхлорид, дихлорметан, дихлоретан. Залишок екстракту на останній фазі упарювання розчиняють у HCl + MeOH (9:1).

Виявлення та кількісне визначення

Метод ТШХ. Умови хроматографування як для похідних фенілалкамінів. Проявник для мескаліну - реактиви Драгендорфа, Маркі (жовте забарвлення), нінгідрин (жовте забарвлення - реакція на вторинні аліфатичні аміни).

Інструментальні методи: ГХ, ВЕРХ, ГХ-МС, ВЕРХ-МС, УФ- та ІЧ-спектроскопія.

LSD (діетіламід лізергінової кислоти), похідне алкалоїдів ріжків

Токсикодинаміка

У потерпілого виникають вегетативні реакції, пов'язані з преобладаном активності симпатичної нервової системи: розширення зіниць, підвищення температури тіла, пілоерекція, гіперглікемія, збільшення частоти серцевих скорочень, розвиток гиперрефлексии кінцівок.

При отруєнні LSD виникає ейфорія або дисфорія, з'являються зорові і тактильні, рідше слухові галюцинації (видіння запаху, слухання кольору, відчуття торкання до тіла, втрачається сприйняття часу), порушується мотивація, увага, концентрація, думки візуалізуються, стають нелогічними, можлива паніка з непередбачуваним поведінкою.

При гострому отруєнні виникають стану параної, паніки, стресу, депресії, сплутаність свідомості. При хронічному - відстрочені в часі психози, депресії, зміни мислення, інтелекту і волі.

Механізм токсичної дії LSD

Механізм токсичної дії LSD пов'язують з його здатністю збільшувати вивільнення серотоніну в структурах головного мозку і підвищувати в них його концентрації, а також з периферичних симпатомиметическим дією препарату.

Токсикокінетика LSD

Тривалість ефекту LSD - 6 ч, але іноді зберігається до 12 год.

6. Матеріали методичного забезпечення заняття.

6.1 Завдання для самоперевірки вихідного рівня знань-вмінь

Питання

1. Алкалоїди ефедри та синтетичні похідні фенілалкіламіну
2. Назвіть структурні аналоги амфетаміну та метамфетаміну
3. Ефедрон та його структурні аналоги
4. Шляхи біотрансформації ефедрону
5. Хіміко-токсикологічний аналіз похідних фенілалкіламіну
6. Метод виділення похідних фенілалкіламіну із сечі.
7. Аналітичний скринінг похідних фенілалкіламіну

6.2.Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№№ п.п.	Основні завдання, вказівки	Відповіді
1	2	3
1	Реакція з реактивом Маркі на похідні фенілалкіламіну	
2	Реакція з нінгідрином на похідні фенілалкіламіну	
3	Мікрокристалоскопічні реакції (ефедрин)	

7. Матеріали для самоконтролю якості підготовки.

Питання

1. Токсикологічне значення LSD
2. Шляхи біотрансформації LSD
3. Хіміко-токсикологічний аналіз LSD
4. Об'єкти дослідження на вміст LSD
5. Токсикологічне значення диметилтриптаміну
6. Вибір та відбір зразків для аналізу на диметилтриптамін
7. Токсикологічне значення похідних фенциклідину
8. Метод ТШХ на похідні фенциклідину
9. Хромогенні реакції на похідні фенциклідину
10. Об'єкти дослідження на присутність похідних фенциклідину

8. Матеріали для аудиторної самостійної підготовки:

Завдання

З використанням довідникової літератури, наукових та фахових видань дати токсикологічну характеристику наступних ліків: (Мескалін, LSD, Псилоцибін, Буфотенін, Псилоцин, Фенциклідин, Кетамін, Тієноциклідин, Роліциклідин, Етициклідин, Фенілетиламін, Ефедрин, Амфетамін, Метамфетамін, Ефедрон, Метедрон, Мефедрон)

9. Інструктивні матеріали для оволодіння професійними вміннями, навичками:

9.1. Методика виконання роботи, етапи виконання.

Зразок заповнення таблиці

Токсикологічна характеристика лікарських препаратів

Група препаратів	Токсикометричні параметри	Механізм токсичної дії	Токсикодинаміка	Лікування отруєнь	Фактори, які впливають на токсичність
1	2	3	4	5	6

10. Матеріали для самоконтролю оволодіння знаннями, вміннями, навичками, передбаченими даною роботою.

1. Назвіть токсикокінетичні параметри Мескаліну
2. Назвіть токсикокінетичні параметри Псилоцибіну
3. Назвіть токсикокінетичні параметри Кетаміну
4. Назвіть токсикокінетичні параметри Етициклідину
5. Розкрийте механізм токсичної дії Ефедрону
6. Розкрийте механізм токсичної дії Амфетаміну
7. Розкрийте механізм токсичної дії LSD
8. Розкрийте механізм токсичної дії Метедрону
9. Які симптоми гострих та хронічних отруєнь Фенциклідину ви знаєте?
10. Які симптоми гострих та хронічних отруєнь Фенілетиламіну ви знаєте?
11. Які симптоми гострих та хронічних отруєнь Мефедрону ви знаєте?
12. Які симптоми гострих та хронічних отруєнь Метамфетаміну ви знаєте?
13. Лікування отруєнь викликане Псилоцибіном
14. Лікування отруєнь викликане Мескаліном
15. Лікування отруєнь викликане Амфетаміном
16. Лікування отруєнь викликане Кетаміном
17. Назвіть фактори, які підвищують токсичність Роліциклідину?
18. Назвіть фактори, які підвищують токсичність Псилоцину?
19. Назвіть фактори, які підвищують токсичність LSD?
20. Назвіть фактори, які підвищують токсичність Мескаліну?

11. Тема наступного заняття.

«Хіміко-токсикологічний аналіз лікарських речовин похідних 1,4-бензодіазепіну»

1. Тема № 10

«Хіміко-токсикологічний аналіз лікарських речовин похідних 1,4-бензодіазепіну» – 4 год.

2. Актуальність теми

Лікарська токсикологія – прикладна комплексна дисципліна, метою вивчення якої є запобігання, розпізнання отруєнь та надання допомоги при інтоксикації ліками, а також розробка методів пробопідготовки, ідентифікації та визначення лікарських речовин в біологічних об'єктах при отруєннях.

Вивчення дисципліни лікарська токсикологія необхідне провізору для виконання обов'язків судово-медичного токсиколога (що передбачено відповідним наказом Міністерства охорони здоров'я України № 6 від 17.01.1995 р. «Правила проведення судово-медичних експертиз (досліджень) у відділеннях судово-медичної токсикології, бюро судово-медичної експертизи»), а також обов'язків клінічного токсиколога при дослідженні біологічних рідин (сечі, крові, промивних вод шлунку, слини) на вміст екзогенних хімічних речовин у лабораторіях аналітичної токсикології.

Методичні рекомендації до практичних занять з лікарської токсикології рекомендовані для студентів 4 курсу (VII семестр) спеціальності 226 Фармація, кваліфікація магістр фармації.

3. Цілі заняття:

3.1. Загальні цілі: засвоїти хімічні реакції та фізико-хімічні методи аналізу, які використовуються у ХТА для виявлення, ідентифікації та кількісного визначення лікарських речовин основного характеру – похідних 1,4-бензодіазепіну

3.2. Виховні цілі: продемонструвати виконання кольорових реакцій виявлення похідних 1,4-бензодіазепіну

3.3. Конкретні цілі

- знати:

- структуру, фізичні, хімічні та фармакологічні властивості лікарських речовин – похідних 1,4-бензодіазепіну, (курс фармацевтичної хімії);
- теоретичні основи методів хроматографії у тонкому шарі сорбенту, УФ-спектроскопії (курси фізичної, аналітичної, фармацевтичної хімії).

- оволодіти методиками (вміти):

- оцінювати фактори, які впливають на токсичність вказаних груп препаратів при сумісному прийомі з лікарськими засобами інших фармакологічних груп.

4. Матеріали до аудиторної самостійної підготовки (міждисциплінарна інтеграція).

Дисципліни	Знати	Вміти
Фармацевтична хімія	Хімію сучасних лікарських засобів, хімічні основи фармакологічного ефекту.	Проводити кількісні та якісні реакції на групи БАР
Фармакологія	Групи активних речовин та механізми їх фармакологічної дії на організм	Коректно визначати фармакологічну дозу для лікування патологій
Органічна і біоорганічна хімія	Основи хімічної термінології, теоретичні основи органічної і біоорганічної хімії.	Користуватися методами встановлення структури органічних сполук та вираховувати періоди виведення речовин
Технологія лікарських форм	Сучасні лікарські форми	Визначати біодоступність БАР в залежності від лікарської форми.

5. Зміст теми

Анксиолітик (транквілізатори)

Анксиолітики, атарактики (anxiolytica; лат. *Anxietas* тривожний стан, страх + грец. *Lytikos* здатний розчиняти, що послабляє) вибірково усувають страх, тривогу, емоційну напруженість і використовуються, головним чином, при неврозах і прикордонних з ними станах.

Термін «транквілізатор» ввів американський психіатр В. Rush в 1810 р, назвавши так сконструйоване ним дерев'яне Гамівна крісло.

За тривалістю дії анксиолітики класифікують на:

1. тривалої дії (період напіввиведення більше 20 ч): хлордіазепоксид, діазепам.
2. середнього дії (період напіввиведення від 5 до 20 год): лоразепам, оксазепам, алпразолам.
3. короткої дії (період напіввиведення менше 5 ч): триазолам.

За фармакодинамічно принципом анксиолітики поділяють на:

1. препарати з переважно анксиолітичну дію: діазепам, хлордіазепоксид, лоразепам, алпразолам, клоназепам, феназепам.
2. препарати з переважно снодійним дією: триазолам, Флунразепам, мідазолам, бротізолам, нітразепам, діазепам.
3. препарати з переважно протисудомну дію: клонузепам, діазепам, нітразепам, феназепам, хлордіазепоксид.
4. препарат з нейролептичними властивостями: клозапін.
5. препарат з антидепресантною активністю: алпразолам.

За фармакокінетичними особливостями:

1. більш ліпофільні: діазепам (швидше проходять гематоенцефалічний бар'єр, але швидко розбраті-ються в периферичній жировій тканині, тому їх центральні ефекти наступають швидше, але і швидше виснажуються), менш ліпофільні: лоразепам, оксазепам;

2. за наявності активних метаболітів з тривалим періодом дії - діазепам, хлоразепам і малоактивних метаболітів - алпразолам.

За седативного ефекту:

- з вираженим седативною дією - хлордіазепоксид, феназепам, бенактизин і ін.;

- з незначним седативною дією (алпразолам, бензоклідін, оксазепам та ін.);

«Денні» транквілізатори з переважним анксиолітичним ефектом і мінімальною виразністю седативного або навіть з легким стимулюючою дією (гідазепам, мебікар).

Токсичні і смертельні дози анксиолітиків широко варіюють залежно від індивідуальної чутливості. Бензодіазепінові препарати - найбільш безпечні. Співвідношення терапевтичної дози і летальної дози - 1: 1000. В середньому токсичний ефект розвивається при прийомі в дозах більше 600 мг/сут. Середня летальна доза бензодіазепінових анксиолітиків > 1-2 г; токсична концентрація в крові - 5-20 мг / л, смертельна - 50 мг / л.

Токсикодинаміка

Гостра інтоксикація

I стадія (отруєння легкого ступеня). Наркотичне сп'яніння, сплутаність свідомості, оглушення, сопорозний глибокий сон; контакт з хворими можливий. Психоорганічний синдром (зниження пам'яті, зниження швидкості реакцій, уповільнення мислення). Зміна величини і реакції зіниць на світло, птоз, ністагм, порушення конвергенції. Гіпотонія м'язів і зниження сухожильних рефлексів, атаксія мозочка. Іноді гіпотонія м'язів змінюється періодичним підвищенням м'язового тону по спастичному типу і поживленням сухожильних рефлексів. Диспепсія, блідість і сухість шкірних покривів і слизових оболонок.

II стадія (отруєння середнього ступеня). Поверхнева кома, зазвичай з пригніченням корнеальних і сухожильних рефлексів, порушення ковтання, ослаблення кашльового рефлексу. Зіниці зазвичай вузькі, реакція на світло відсутня. При поверхневій комі характерні обструктивні порушення, викликані асфіксією внаслідок бронхореї і гіперсаливації, западання язика, ларінгобронхоспазма, аспірації. Екстрасистолія, болі за грудиною, ортостатичнагіпотензія.

III стадія (отруєння важкого ступеня). Глибока кома з арефлексією, атонією і відсутністю реакції на біль (порушення, викликані пригніченням нейронів довгастого мозку). Переважання мідріазу; реакція зіниць на світло і корнеальна рефлексі відсутні.

Порушення дихання - від поверхневого аритмічного дихання до його зупинки. Серцево-судинні порушення - тахікардія, падіння артеріального тиску (пригнічення судинного центру). Розлади терморегуляції (гіпо- або гіпертермія), оліго- і анурія.

При прийомі анксиолітиків бензодіазепінового ряду можливі пара-парадоксально реакції (гостре збудження, тривога, галюцинації, кошмарні сновидіння, напади люті, неадекватна поведінка), частіше виявляються у дітей, хворих похилого віку і пацієнтів з психічними захворюваннями. При виникненні парадоксальних реакцій препарат слід негайно відмінити.

Також характерна т.зв. «Поведінкова токсичність», яка зустрічається у 15,4%, що приймають анксиолітики і проявляється в основному порушеннями уваги і координації рухів.

При раптовій відміні препаратів (особливо на тлі розвитку до них лікарської залежності) може виникнути синдром відміни (тремор, судоми, блювота, підвищена пітливість), в важких випадках - деперсоналізації, галюцинації, епілептичні смаковими адкі (раптова відміна при епілепсії).

Механізм токсичної дії

Бензодіазепіни взаємодіють зі специфічними бензодіазепіновими рецепторами (є агоністами цих рецепторів), що входять до складу постсинаптичного ГАМКА рецепторного комплексу в лімбічній системі мозку, таламусі, гіпоталамусі, висхідній ретикулярної формації стовбура мозку і вставних нейронах бічних рогів спинного мозку. Бензодіазепіни підвищують чутливість ГАМК-рецепторів до медіатора ГАМК, що обумовлює підвищення частоти відкриття в цитоплазматичній мембрані нейронів каналів для вхідних струмів іонів хлору. В результаті відбувається посилення гальмівного впливу ГАМК і пригнічення міжнейронної передачі у відповідних відділах ЦНС. Це призводить до пригнічення активності норадреналіну, серотоніну, дофаміну і ацетилхоліну в ЦНС. Похідні дифенілметана (бенактизин) називають «центральні холінолітики», тому що вони, в основному, блокують центральні і периферичні М-холінорецептори. Похідні пропандиола (мепротан) пригнічують збудливість підкіркових областей головного мозку, відповідальних за здійснення емоційних реакцій і гальмують передачу збудження в області вставних нейронів спинного мозку.

Токсична дія анксиолітиків обумовлено гальмуванням ЦНС, ослабленням процесів збудження підкоркових утворень, гальмуванням вставних нейронів спинного мозку і таламуса (центральна міорелаксація). У великих дозах пригнічують дихальний і судиноруховий центри.

Токсикокінетика

Все анксиолітики добре всмоктуються в шлунково-кишковому тракті і на 85-99% зв'язуються з білками плазми. Їх обсяг розподілу коливається від 0,3 до 2 л / кг. Бензодіазепіни - це кислі з'єднання (рКа від 1,3 до 6,2). Основний шлях елімінації - печінковий метаболізм; у деяких бензодіазепіну є активні метаболіти. Продукти метаболізму бензодіазепіну виводяться переважно з сечею. $T_{1/2}$ коливається від 2 ч (у бензодіазепінів короткої дії) до 8 діб (у бензодіазепінів тривалої дії).

Анксиолітики проходять через гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри, проникають в молоко матері. Виявляють велику спорідненість до жирової тканини, в якій депонуються і звідти поступово вивільняються в кров. Обсяг розподілу становить 1,1-1,5 л / кг. Період полуелімінації ($T_{1/2}$) становить 24-48 годин; може подовжуватися у новонароджених, пацієнтів в літньому віці. Препарати виводяться, головним чином, з сечею у вигляді метаболітів; до 25% препарату може виводитися нирками в незміненому вигляді. Повторні застосування можуть призвести до кумулюванню препарату і його метаболітів. Фактори, що підвищують токсичність

Спільне застосування неселективних β -адреноблокаторів (пропрійнолол) і анксиолітиків може сприяти посиленню поведінкової токсичності психотропних засобів. Набагато рідше аналогічні ефекти виникають при поєднанні анксиолітиків з центральними α 2-адреноміметиками, блокаторами кальцієвих каналів. Пригнічуючий вплив бензодіазепінів на ЦНС підсилюють протиепілептичні, антигістамінні препарати, нейролептики, трициклічні антидепресанти, опіоїди, симпатолітики, холіноблокатори і етанол. Біотрансформацію бензодіазепінів може пригнічувати омепразол, а посилювати - рифампіцин і фенобарбітал.

Комбінація бензодіазепінів з курареподібними миорелаксантами підсилює їх анксиолітичне і токсичну дію.

Препарати, що блокують каналцеву секрецію, можуть перешкоджати процесу кон'югації бензодіазепінів в печінці, що призводить до більш швидкого їх всмоктуванню.

Діазепам несумісний з адреналіном, ізопреналіном, преднізолоном, фенілефрину. Жирна їжа підвищує всмоктування жиророзчинних діазепаму, за рахунок чого посилюється його токсична дія. Хлордіазепоксид має високу спорідненість до білків плазми крові, витісняючи із зв'язку з ним будь-які ліки, і може посилити токсичний ефект останнього. Одночасне застосування такролімусу, сиролімусу, циклоспорину з тофізопамом протипоказано.

Фактори, що знижують токсичність

Щоб уникнути синдрому відміни дозу транквілізаторів слід зменшувати поступово. Синдром відміни згладжується при прийомі α -адреноблокаторів. Слід уникати прийому

бензодіазепінів під час вагітності (особливо в I триместрі) і в період годування грудьми. Є дані про те, що хлордіазепоксид і діазепам підвищують ризик виникнення вроджених вад розвитку при призначенні в I триместрі вагітності. Інші лікарські засоби цієї групи також можуть збільшувати цей ризик, тому до призначення препаратів бензодіазепінового ряду в період вагітності слід підходити дуже обережно і застосовувати їх тільки за відсутності альтернативи, зіставляючи можливий ризик для плоду і користь для матері.

Застосування похідних бензодіазепіну в III триместрі вагітності (особливо в останні тижні) може призвести до накопичення препарату в тканинах плода і, як наслідок, до пригнічення ЦНС у новонароджених. При цьому у новонароджених може відзначатися м'язова слабкість, гіпотермія, пригнічення дихання, порушення смоктального реф лекса. Тривалий прийом бензодіазепінів протягом вагітності може призвести до формування фізичної залежності і розвитку симптомів відміни у новонародженого. Рекомендується уникати тривалого застосування бензодіазепінів в останні терміни вагітності. Куріння послаблює дію бензодіазепінів, так як прискорює їх метаболізм.

Через можливість кумуляції при нирковій недостатності потрібне зменшення дози гидроксизина. Особам похилого віку дікалія клоразепат призначають в половинних дозах.

Для зменшення розвитку токсичної дії приймають після їжі: бенактизин, мепробамат, тріметозін.

6. Матеріали методичного забезпечення заняття.

6.1 Завдання для самоперевірки вихідного рівня знань-вмінь питання

1. ХТА (ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення, ідентифікація та кількісне визначення) лікарських речовин – похідних 1,4-бензодіазепіну.
2. Наведіть загальну формулу препаратів ряду 1,4-бензодіазепіну, виділіть фрагменти молекули, які можна використовувати для аналітичних цілей.
3. Фізико-хімічні властивості похідних 1,4-бензодіазепіну. Наведіть загальну формулу зазначеної групи лікарської речовини.
4. Перетворення, яким піддається в організмі похідні 1,4-бензодіазепіну.
5. Яке значення має знання шляхів метаболізму зазначеної речовини для проведення судово-токсикологічного аналізу?

6.2.Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№№	Основні завдання, вказівки	Відповіді
1	2	3
1	Основні етапи ізолювання похідних 1,4-бензодіазепіну	

2	Основні напрями метаболізму похідних 1,4-бензодіазепіну (окислення та N-дезметилування)	
3	Токсична дія та симптоми отруєння похідними 1,4-бензодіазепіну	

7. Матеріали для самоконтролю якості підготовки.

Питання

1. Симптоми інтоксикації, перша допомога, методи детоксикації при отруєннях похідними 1,4-бензодіазепіну.
2. Основні етапи ізолювання похідних 1,4-бензодіазепіну за методом Б.М. Ізотова.
3. Виявлення похідних 1,4-бензодіазепіну та їх метаболітів в екстрактах із біологічного матеріалу. Наведіть хімізм реакцій.
4. Використання УФ-спектроскопії в хіміко-токсикологічному аналізі похідних 1,4-бензодіазепіну.
5. Використання методу хроматографії в тонкому шарі сорбенту в судово-токсикологічному аналізі похідних 1,4-бензодіазепіну.

8. Матеріали для аудиторної самостійної підготовки:

Завдання

З використанням довідникової літератури, наукових та фахових видань дати токсикологічну характеристику наступних ліків: (Діазепам, Нітразепам, Оксазепам, Хлордіазепоксид)

9. Інструктивні матеріали для оволодіння професійними вміннями, навичками:

9.1. Методика виконання роботи, етапи виконання.

Приклад схеми заповнення таблиці

Токсикологічна характеристика лікарських речовин окремих фармакологічних груп

Група препаратів	Токсикокінетичні параметри	Механізм токсичної дії	Симптоми гострих та хронічних отруєнь	Лікування отруєнь	Фактори, які підвищують токсичність
1	2	3	4	5	6

10. Матеріали для самоконтролю оволодіння знаннями, вміннями, навичками, передбаченими даною роботою.

1. Хіміко-токсикологічний аналіз екстрактів на похідні 1,4-бензодіазепіну
2. Схема кислотного гідролізу похідних 1,4-бензодіазепіну

3. Дослідження біологічного матеріалу на присутність похідних 1,4 бензодіазепіну та їх метаболітів
4. Антидотна терапія при отруєннях похідними 1,4-бензодіазепіну.
5. Хіміко-токсикологічний аналіз лікарських речовин – похідних 1,4-бензодіазепіну
6. Характеристика похідних 1,4-бензодіазепіну

11.Тема наступного заняття.

«Хіміко-токсикологічний аналіз лікарських речовин похідних феногіазину та кислоти п-амінобензоатної»

1. Тема № 11 «Хіміко-токсикологічний аналіз лікарських речовин похідних фенотіазину та кислоти *n*-амінобензоатної» – 2 год.

2. Актуальність теми

Лікарська токсикологія – прикладна комплексна дисципліна, метою вивчення якої є запобігання, розпізнання отруєнь та надання допомоги при інтоксикації ліками, а також розробка методів пробопідготовки, ідентифікації та визначення лікарських речовин в біологічних об'єктах при отруєннях.

Вивчення дисципліни лікарська токсикологія необхідне провізору для виконання обов'язків судово-медичного токсиколога (що передбачено відповідним наказом Міністерства охорони здоров'я України № 6 від 17.01.1995 р. «Правила проведення судово-медичних експертиз (досліджень) у відділеннях судово-медичної токсикології, бюро судово-медичної експертизи»), а також обов'язків клінічного токсиколога при дослідженні біологічних рідин (сечі, крові, промивних вод шлунку, слини) на вміст екзогенних хімічних речовин у лабораторіях аналітичної токсикології.

Методичні рекомендації до практичних занять з лікарської токсикології рекомендовані для здобувачів вищої освіти 4 курсу (VII семестр) спеціальності 226 Фармація, кваліфікація магістр фармації.

3. Цілі заняття:

3.1. Загальні цілі: засвоїти хімічні реакції та фізико-хімічні методи аналізу, які використовуються у ХТА для виявлення, ідентифікації та кількісного визначення лікарських речовин основного характеру – похідних фенотіазину, *n*-амінобензойної кислоти.

3.2. Виховні цілі: продемонструвати виконання кольорових реакцій виявлення похідних фенотіазину, *n*-амінобензойної кислоти.

3.3. Конкретні цілі

- знати:

- структуру, фізичні, хімічні та фармакологічні властивості лікарських речовин – похідних фенотіазину, *n*-амінобензойної кислоти (курс фармацевтичної хімії);
- теоретичні основи методів хроматографії у тонкому шарі сорбенту, УФ-спектроскопії (курси фізичної, аналітичної, фармацевтичної хімії).

- оволодіти методиками (вміти):

- оцінювати фактори, які впливають на токсичність вказаних груп препаратів при сумісному прийомі з лікарськими засобами інших фармакологічних груп.

4. Матеріали до аудиторної самостійної підготовки (міждисциплінарна інтеграція).

Дисципліни	Знати	Вміти
Фармацевтична хімія	Хімію сучасних лікарських засобів, хімічні основи фармакологічного ефекту.	Проводити кількісні та якісні реакції на групи БАР
Фармакологія	Групи активних речовин та механізми їх фармакологічної дії на організм	Коректно визначати фармакологічну дозу для лікування патологій
Органічна і біоорганічна хімія	Основи хімічної термінології, теоретичні основи органічної і біоорганічної хімії.	Користуватися методами встановлення структури органічних сполук та вираховувати періоди виведення речовин
Технологія лікарських форм	Сучасні лікарські форми	Визначати біодоступність БАР в залежності від лікарської форми.

5. Зміст теми

Нейролептики

Антипсихотичні препарати - група психотропних препаратів, здатних надавати гнітюче дію на центральну нервову систему, не порушуючи свідомості: усувати галюцинації, марення і купіювати психомоторне збудження (рухове і мовне). Спочатку використовувався термін «нейролептики» (від др.греч. Neuron - нерв, нервова система; leptos - тонкий, ніжний), який був запропонований в 1967 році в першій класифікації психотропних препаратів. Згідно сучасних уявлень в психіатрії термін «нейролептики» кілька невдалий і визнаний застарілим, оскільки нейролепсія (нейролептичний синдром) - небажаний побічний ефект антипсихотичних препаратів, і не всі ці препарати викликають нейролепсія.

За особливостями впливу антипсихотичних препаратів на ЦНС виділяють чотири групи:

Седативні - незалежно від дози викликають виражений тормозуючий ефект (хлорпромазин, періціазін, дроперидол, левомепромазин).

Інцізивним - в низьких дозах переважає стимулюючий ефект, в більш високих дозах мають потужний антипсихотическим дією, тобто купірують психотическую і маніакальну симптоматику (галоперидол).

Дезінгібіруючі - в широкому діапазоні доз зберігається стимулюючу дію (тіорідазин).

Атипові - рідко викликають екстрапірамідні порушення (клозапін, кветіапін, рисперидон, сульпірид).

Ряд препаратів володіє дозозалежним дією. Наприклад, ами-сульпрід (Соліан) в низьких дозах (50-300 мг / добу) надає дезінгібіруючий ефект, в високих (600-1200 мг / добу) - селективний, антипсихотичний і інцізивним ефекти.

Акатизія - це постійне або періодичне неприємне відчуття внутрішньої потреби рухатися або змінювати позу, нездатність хворого довго сидіти спокійно в одній позі або довго залишатися без руху. Залежно від терміну виникнення акатазії виділяють гостру і хронічну акатазію. Гостра акатазія виникає у 3-50% хворих протягом першого тижня після початку прийому антипсихотичного препарату або збільшення його дози. Гостра акатазія залежить від дози препарату і поступово регресує при скасуванні або зниженні його дози. Пізня, або хронічна акатазія виникає через кілька тижнів або після 3 місяців лікування антипсихотичними препаратами і значно важче піддається терапії. Іноді проявляється на тлі зниження дози антипсихотичної препарату або навіть його скасування; зменшується відразу після відновлення нейролептичної терапії або збільшення дози препарату. Пізня акатазія тривало персистують після скасування антипсихотичного препарату або зниження його дози.

Корекція: скасування або зниження дози препарату і переведення хворого на атипичний антипсихотичний препарат. Призначення амантадина сульфату, бензодіазепінів, β -адреноблокаторів, антипаркинсонічних препаратів з групи центральних холінолітиків (тригексифенідил).

Дистонія - мимовільні повільні (тонічні) або повторювані швидкі (клоникотонічні) руху, що викликають обертання, згинання або розгинання тулуба і кінцівок з формуванням патологічних поз. Гостра дистонія - найбільш раннє екстрапірамідні ускладнення нейролептичної терапії, як правило, розвивається протягом перших 5 днів після початку прийому або збільшення дози препаратів, причому, гіперкінез виникає в перші 2 дні ("синдром 48 годин").

Клінічна картина гострої дистонії - раптовий початок з розвитком дистонічних спазмів м'язів голови і шиї. Несподівано виникає тризм або форсоване відкривання рота, випинання мови, насильницькі гримаси, кривошия з поворотом або закидання голови назад, стридор. У деяких пацієнтів відзначається блефароспазм або розширення очних щілин (феномен "виторщених очей"). При залученні мускулатури розвивається опістотонус, сколіоз.

Корекція: скасування або зниження дози антипсихотичної препарату і переведення хворого на атипичний антипсихотичний препарат. Призначення амантадина сульфату, холінолітиків, вітаміну В6, бензодіазепінів.

Нейролептическая дискінезія -гіперкінез, що розвивається на тлі прийому антипсихотичних препаратів. Під пізньої нейролептической дискінезією розуміють будь-який гіперкінез, якщо він задовольняє двом основним критеріям: 1) виникає внаслідок тривалого (понад 3 місяців) прийому антипсихотического препарату; 2) стійко зберігається після відміни препарату (протягом декількох місяців або років). Клінічно пізня дискінезія включає в себе хореїформніе гіперкінез, що включає в себе жувальні і прицмокували руху губ і язика, гримасничанье через ураження м'язів обличчя і рота. Для пізньої нейролептической дискінезії симптоми стають помітними після зниження дози антипсихотичних препаратів або їх скасування. Симптоми зменшуються або зникають при відновленні лікування антипсихотичними препаратами або підвищення їх дози. Холіноблокуючі препарати не тільки не допомагають пацієнтам, а й часто погіршують стан. Пізні дискінезії частіше виникають у літніх хворих з патологією судин головного мозку, а також при длитель ном використанні холіноблокаторов.

Корекція: скасування типового нейролептика або зниження його дози, переведення хворого на атипичний антипсихотичний препарат. Скасування холіно-блокатора. Призначення амантадина сульфату з подальшим збільшенням дози через 1 тиждень. Призначення центральних симпатолітиків (резерпін), антиконвульсантів, вітаміну Е.

Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС) - найбільш рідкісне і небезпечне з екстрапірамідних ускладнень нейролептической терапії. Він зазвичай розвивається в перші 2 тижні після початку прийому антипсихотического препарату або збільшення його дози. Найчастіше ЗНС розвивається при застосуванні високих доз антипсихотичних препаратів, особливо препаратів пролонгованої дії. ЗНС виявляється тетрадой симптомів: гіпертермією (зазвичай понад 38оС), генералізованої м'язової ригідністю, сплутаністю або пригніченням свідомості (аж до коми), вегетативними розладами (профузне потовиділення, тахікардія, тахіпное, коливання артеріального тиску, порушення ритму серця, задишка, блідість шкіри, порушення сечовипускання, олігурія)

Корекція: припинення прийому антипсихотичних препаратів. Призначення антипиретиков, амантадина сульфату, гепарину і бензодіазепінів. Корекція водно-електролітних розладів, гемодинамічних порушень. ШВЛ при порушеннях дихання. Введення зонда для забезпечення харчування і введення рідини.

Профілактика ЗНС. ЗНС часто провокується дегідратацією, лихоманкою і високою температурою навколишнього середовища. Тому при прийомі антипсихотичних препаратів або препаратів, що виснажують запаси дофаміну, цих станів слід уникати. Профілактика вторинних інфекцій.

Скасування дофамінергічних засобів (в тому числі карбідопи та леводопи) проводять поступово. При появі симптомів ЗНС негайно відмінюють антипсихотичні препарати (включаючи і ті, які застосовуються в якості протиблювотних) і препарати, спустошливі запаси дофаміну, резерпін і тетрабеназин. При раптовій відміні дофамінергічних коштів слід відновити їх прийом, а подальшу скасування проводити повільніше.

Хоча летальність при ЗНС досягає 15-20%, активна підтримуюча терапія дозволяє істотно її знизити. Щоб уникнути рецидиву, не можна призначати повторно дані препарати до тих пір, поки не відбудеться повне відновлення, а для отримання седативного ефекту в цей період можуть застосовуватися бензодіазепіни. Після зникнення всіх клінічних проявів ЗНС можна знову обережно переходити на антипсихотичні препарати. ЗНС - це не алергічна реакція, і тому він не служить абсо-лютні протипоказанням до подальшого застосування антипсихотичних препаратів.

Ортостатична гіпотензія найбільш часто розвивається при використанні типових антипсихотичних препаратів (хлорпромазин, тіорідазин, клозапін). Ортостатична гіпотензія буває різного ступеня тяжкості, аж до розвитку синкопальних станів. Прояви гіпотензії практично завжди зменшуються в положенні лежачи на спині. Тому пацієнта слід попередити про необхідність повільно підніматися з положення лежачи.

Агранулоцитоз - гематологічний синдром, потенційно небезпечний для життя. Найбільш часто він зустрічається при терапії клозапином і дуже рідко - при застосуванні аліфатичних або піперидинового похідних фенотіазину. При розвитку симптоматичного агранулоцитоза потрібно негайно відміна терапії.

Токсична ретинопатія характерна для всіх антипсихотичних препаратів (особливо тиорідазин в високих дозах) і проявляється пігментацією райдужної оболонки, зниженням гостроти зору, порушенням сприйняття кольорів, симптомом «фіолетових людей».

Прояви передозування у високо- і нізкопотентних антипсихотичеських препаратів різняться. Нізкопотентних антипсихотичні препарати, такі як хлорпромазин і тіорідазин, як правило, викликають пригнічення ЦНС. При прийомі 3-4 г хлорпромазина може розвинути coma. Нізкопотентних препарати при передозуванні можуть знижувати судомний поріг. Тіорідазин володіє потенційними антихолінергічними властивостями. Ці препарати мають α -адреноблокуючим ефектом, викликаючи виражену гіпотензію, гіпо- або гіпертермію. Порушення серцевої діяльності виникають нечасто (подовження QT і шлуночкові тахіаритмії, особливо при прийомі тиорідазина). Високопотентних антипсихотичні препарати викликають як пригнічення, так і збудження ЦНС з розвитком ажитації, делірію і тяжких екстрапірамідних порушень у вигляді м'язової ригідності,

тремору або кататонических симптомів. Може порушуватися терморегуляція і іноді відзначаються серцеві аритмії.

При легкому ступені отруєння антипсихотичними препаратами спостерігається седація, що змінюється збудженням, делириозної симпто-матики, сплутаністю свідомості, а також екстрапірамідними порушеннями у вигляді тремору, гіперкінезів. При важкому ступені отруєння цими препаратами в перші години після прийому токсичної дози розвивається сонливість, що переходить в коматозний стан. Зіниці розширені, реакція на світло відсутня, дихання поверхневе, шкірні покриви бліді, Цианотичний. Швидко розвивається гіпотермія. Відразу ж знижується артеріальний тиск, пульс стає ниткоподібним, виникає тахікардія, порушення дихання. Рано виявляються неврологічні розлади: атаксія, дизартрія, підвищення (або, навпаки, зниження) м'язового тону, тризм, опістотонус, епілептиформні судоми. Смерть найчастіше настає при явищах асфіксії, що розвивається на тлі колапсу і серцевої недостатності.

Отруєння тіорідазином має свої особливості і протікає з роз-ством коми, але з підвищенням (а не зниженням) температури тіла; а неврологічні порушення і гіпотонія менш виражені.

Для отруєнь піперазинове похідними фенотиазинового ряду (тріфтазін, етаперазин, мазептіл, френолон і ін.) Також характерно раннє порушення свідомості аж до сопору і коми. На відміну від отруєнь аліфатичних похідними фенотіазинів зниження АТ не настільки катастрофічно, тахікардія виражена помірно (до 100 уд / хв), замість гіпотермії частіше спостерігається гіпертермія. Характерно ранній розвиток різноманітних екстрапірамідних порушень, інтенсивність яких швидко наростає. Майже аналогічна картина спостерігається при отруєннях бутирофенонами (галоперидол, триседил).

Механізм токсичної дії

Відповідно до дофамінергической гіпотезою А. Карлсона, за яку він у 2000 році був удостоєний Нобелівської премії, блокада D2-дофамінових рецепторів в мезолімбической системі є основним механізмом розвитку антипсихотичної ефекту. Блокада D2-дофамінових рецепторів в нігостріальній області викликає екстрапірамідні розлади (нейролептичний синдром), а блокада в тубероінфундибулярному зоні викликає нейроендокринні порушення і гіперпролактинемію. Крім того, антипсихотичні препарати блокують α -адренорецептори, М-холіноре-рецептори, H1-гістамінові і серотонінові - 5HT2-рецептори в ретикулярної формації, ядрах середнього мозку, лімбічної системи, гіпоталамусі.

Таким чином, антипсихотичні препарати мають змішаний профіль рецепторної активності. Тому багато їх побічні і токсичні реакції пов'язані зі ступенем блокування певного числа і типу рецепторів.

Для реалізації антипсихотичної дії необхідна блокада дофамінергічної активності не менше ніж на 65% (в першу чергу рецепторів D2-типу). Блокада 5-HT_{2A}-рецепторів сприяє посиленню трансмісії дофаміну в мезокортикальній області мозку, що зменшує вираженість негативної симптоматики і когнітивних порушень при психозах. Атипові антипсихотичні препарати в більшій мірі блокують D₂ - D₄ рецептори і 5-HT_{2A} - рецептори і в меншій мірі D₁; 5-HT_{1A}; 5-HT_{2c}.

В даний час відомо, що більш ніж 70% -ва блокада D₂ - рецепторів в нігостріарній області мозку призводить до перевищення нейролептичного порога і виникнення, крім антипсихотичного ефекту, небажаних явищ у вигляді екстрапірамідних розладів. Гіперпролактинемія виникає при блокаді не менше 72% рецепторів.

Також більшості атипових нейролептиків притаманний виражений антисеротонінергічний ефект, який реалізується на рівні 5-HT_{2A}-рецепторів. У різних відділах мозку серотонінергічна система надає модулюючий вплив на дофамінергічні структури. Зокрема, в мезокортикальній області серотонін пригнічує вивільнення дофаміну. Відповідно, блокада постсинаптичних серотонінових рецепторів веде до збільшення вмісту дофаміну. Як відомо, розвиток негативної симптоматики при шизофренії пов'язують з гіпофункцією дофамінових нейронів в префронтальній корковій структурі, тому даний механізм може розглядатися як один з провідних в реалізації ефектів атипових антипсихотики.

Гіпотензивний і аритмогенний ефекти антипсихотичних препаратів пов'язані з впливом на серотонінові, гістамінові і адренорецептори. З блокадою холінорецепторів пов'язані: затримка сечовипускання, запори, можливість когнітивних розладів.

Основні відмінності в механізмі дії антипсихотичних препаратів полягають в їх селективному дії на мезолімбічної дофамінергічну передачу (при мінімальному впливі на нігостріатум і гіпоталамус знижується ймовірність екстрапірамідних і ендокринних токсичних ефектів). Іншою відмінністю в механізмі дії атипових антипсихотичних препаратів від типових нейролептиків є значно нижчий аффінітет до D₂-рецепторів, проте, вони можуть індукувати екстрапірамідні розлади, особливо акатизія, але поріг дози, при якій виникають ці розлади, високий. Крім того, атипові антипсихотики рідше викликають так званий NIDS (нейролептик-індукований дефіцітарний синдром), нейролептичну депресію і підвищення пролактину (гіперпролактинемію).

Токсікокінетика

Незважаючи на високу ліпофільність, більшість антипсихотичних препаратів всмоктуються з шлунково-кишкового тракту нерівномірно і непередбачувано. Їх біодоступність при прийомі всередину коливається від 30% до 60%. Введення в м'яз підвищує біодоступність препаратів в 4-10 разів. Так, наприклад, хлорпромазин з'являється в крові вже через 15-30 хвилин. Значно повільніше з м'язової тканини всмоктуються препарати пролонгованої дії. Препарати здатні легко проникати в тканини, так як мають виражену ліпофільність. Вони виявляють високу спорідненість до білків плазми і мембран, тому накопичуються в тканинах мозку, легенів та інших добре перфузируваних органах.

Обсяг розподілу у більшості препаратів дуже високий і становить від 13 л / кг до 30 л / кг, тому їх концентрація в тканинах і органах значно вище, ніж в плазмі крові. Так, зміст хлорпромазина в мозку в 4-5 разів вище, ніж в плазмі, галоперидолу - в 10 разів, а клозапина - в 12-50 разів перевищує його концентрацію в плазмі крові. Нейролептики легко проникають через плацентарний бар'єр і в високих дозах можуть викликати екстрапірамідні розлади у новонароджених.

Антипсихотичні препарати піддаються активній біотрансформації не тільки в печінці, але і в легенях, мозку, нирках і кишечнику. Саме кишковим метаболізмом пояснюється низька біодоступність багатьох нейро-лептиків. Пресистемний метаболізм в кишечнику посилюється їх холино-блокуючим ефектом, що ще більше знижує їх біодоступність.

Біотрансформація антипсихотичних препаратів пов'язана з окисленням, деметилюванням, гідроксилюванням, дегалогенізацією і кон'югацією з глюкуроновою кислотою, в процесі чого утворюються численні активні і неактивні метаболіти. Так, хлорпромазин потенційно може утворювати до 168 метаболітів, 70 з яких були виявлені у людини, але тільки 10-12 визначаються в організмі в значних кількостях.

Фактори, що підвищують токсичність

Антипсихотичні препарати несумісні з інгібіторами холін-естерази, холиномиметиками, адреномиметиками, гіпотензивними засобами, які пригнічують ЦНС. Описано два типи ускладнень, зумовлених взаємодіями антипсихотичних препаратів з гіпотензивними засобами: гостра сплутаність свідомості і посилення або придушення гіпотензивної дії. Хлорпромазин - потужний блокатор α_1 -блокатори, тому може посилити гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ, пропранололу і метилдофи. При поєднанні хлорпромазина і метилдофи можлива як гіпотонія, так і гіпертонія. Хлорпромазин може зменшувати гіпотензивний ефект гуанетидину, так як хлорпромазин блокує зворотне захоплення норадреналіну. При взаємодії галоперидолу з пропранололом теж можлива виражена артеріальна гіпотонія. У галоперидолу і тіотіксена цей ефект виражений менше.

Похідні фенотіазину знижують гіпотензивний ефект клонідину. При цьому можливе збільшення токсичності антипсихотичних засобів (седативну дію, екстрапірамідні розлади).

Найнебезпечніше ускладнення - це пригнічення дихання, що виникає при поєднанні з бензодіазепінами клозапина. При застосуванні інших нейро-лептиків подібних ускладнень не розвивається, і в комбінації з бензодіазепінами їх використовують часто. При поєднанні алпразолама з фторфеназін або галоперидолом може підвищитися концентрація останніх у сироватці. При поєднанні з антипсихотичними засобами препаратів літію можлива поява енцефалопатії - виникає сонливість, гіпертермія, сплутаність свідомості, екстрапірамідні і мозочкова симптоматика. Енцефалопатія розвивається при поєднанні препаратів літію з галоперидолом, з тіорідазином, перфеназіном і тіотіксеном.

Застосування антипсихотичних препаратів спільно з трициклічними антидепресантами (ТЦА) або селективними блокаторами зворотного захоплення норадреналіну (СБОЗН) збільшує тяжкість когнітивних порушень, дозозалежних токсичних ефектів, характерних як для ТЦА, так і для СБОЗН.

Хлорпромазин посилює дію скополаміна, тримеперидина. Він несумісний з антидепресантами, адреналіном, кофеїном, вітаміном В12, серцевими глікозидами. При попаданні хлорпромазина на шкіру і слизові оболонки можливе подразнення тканин; при внутрішньом'язовому введенні - поява хворобливих інфільтратів, в вену - пошкодження ендотелію. Хлорпромазин значно підсилює гальмівну дію наркотичних анальгетиків на ЦНС. Естрогени підвищують нейролептичні властивості хлорпромазина; при поєднанні з М-холіноблокатори спостерігається сумація холіноблокуючих ефектів.

Галоперидол несумісний з пропанідідом, адреналіном, зменшує ефекти непрямих антикоагулянтів. При тривалому застосуванні карбамазепіну знижується рівень галоперидолу в плазмі. При одночасному прийомі з ізоніазидом можливе підвищення токсичних ефектів галоперидолу. Галоперидол має велику спорідненість до білка, витісняючи із зв'язку з ним будь-які ліки та посилюючи токсичний ефект (різко збільшивши його вміст у крові у вільному вигляді).

Епінефрин на тлі дії дроперидола може значно знизити артеріальний тиск. При комбінованому введенні дроперидола з фентанілом можливий розвиток артеріальної гіпертензії. Клозапин не можна застосовувати спільно з ТЦА, препаратами золота, тиреостатиками і протималярійними засобами, карбамазепіном, а також з похідними піразолону.

Тіорідазин послаблює ефекти амфетаміну, симпатоміметики посилюючи ают аритмогенне дію тиорідазина. Хінідин підсилює його кардіодепресивну дію, а ефедрин

при одночасному призначенні викликає парадоксальне зниження артеріального тиску. При одночасному застосуванні тиоридазина з антидепресантом флувоксаміном, β -адреноблокаторами (пропранололом і Піндолол), деякими інгібіторами зворотного захоплення серотоніну зростає небезпека розвитку шлуночкової тахікардії та раптової смерті. Рисперидон небажано поєднувати з зуклопентиксолу, препаратами центральної дії і алкоголем. Флупентиксол і зуклопентиксол не можна призначати з метоклопрамідом і піперазином, оскільки збільшується ризик розвитку екстрапірамідних розладів. Флупентиксол для ін'єкцій не можна змішувати з іншими рідинами. Його з обережністю призначають людям з глаукомою, виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки, бронхіальну астму і емфізему легенів, печінковою недостатністю, доброякісну гіперплазію передміхурової залози. Алкоголь підсилює кардіотоксичність антипсихотичних препаратів.

Фактори, що знижують токсичність

У разі виникнення гіпертермії слід негайно припинити застосування антипсихотичних препаратів і з обережністю використовувати їх в жарку погоду. При тривалому лікуванні антипсихотичними препаратами необхідно контролювати клітинний склад крові, протромбіновий індекс, функцію печінки і нирок, у літніх пацієнтів необхідний контроль артеріального тиску. Сонливість припиняється після зменшення дози препарату або тимчасове припинення лікування. Літнім пацієнтам початкова доза антипсихотичних препаратів повинна бути зменшена через підвищену чутливість до даних засобів, високого ризику, надмірного седативного і гіпотензивної дії. З метою запобігання атонической непрохідності кишечника (зниження моторики, запорів), сухості в роті фенотіазини слід застосовувати в одноразових вечірніх, а не в дрібних дозах. Ортостатична гіпотонія не проявляється, якщо після чергового введення препарату хворому призначають постільний режим протягом 1-1,5 ч. Якщо необхідно підсилити седативний ефект антипсихотичних препаратів, то краще не підвищувати їх дозу, а додати до лікування препарат групи бензодіазепінів.

При зниженні артеріального тиску, викликаного дроперидолом, вводять аналептики і симпатоміметики. Дроперидол можна використовувати тільки в умовах стаціонару. За кілька днів до застосування дроперидола доцільно поступове зниження дози гіпотензивних засобів, а потім їх повне скасування. При застосуванні клозапіну щотижня протягом перших 18 тижнів необхідно проводити аналіз крові. Зуклопентиксол на початку лікування рекомендується застосовувати в невеликих дозах, які потім, в залежності від реакції пацієнта на лікування, швидко збільшують до досягнення оптимального клінічного ефекту. Хлорпромазин небажано вводити в одному шприці з іншими ЛЗ, так як утворюється осад. Вальпроат натрію в низьких дозах зменшує побічні ефекти антипсихотичних препаратів.

6. Матеріали методичного забезпечення заняття.

6.1 Завдання для самоперевірки вихідного рівня знань-вмінь

питання

1. Застосування похідних фенотіазину в медицині.
2. Токсична дія та симптоми отруєння похідними фенотіазину
3. Метаболізм похідних фенотіазину
4. Фізико-хімічні властивості похідних фенотіазину
5. Аналіз екстракту на похідні фенотіазину
6. Реакції осадження похідних фенотіазину з загальноосадовими реактивами
7. Кількісне визначення похідних фенотіазину
8. Токсична дія та симптоми отруєння похідними п-амінобензоатної кислоти
9. Метаболізм похідних п-амінобензоатної кислоти
10. Загальна схема ХТА похідних п-амінобензоатної кислоти

6.2.Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№№ п.п.	Основні завдання, вказівки	Відповіді
1	2	3
1	Основні етапи ізолювання похідних фенотіазину за Є. М. Саломатінім (модифікація метода Шпедзинські)	
2	Загальна схема ХТА похідних п-амінобензоатної кислоти	
3	Реакція утворення азобарвника при визначенні похідних п-амінобензоатної кислоти	

7. Матеріали для самоконтролю якості підготовки.

Питання

1. Назвіть реактиви, які можна використовувати як проявники для похідних фенотіазину на хроматограмах. Наведіть хімізм процесів, які при цьому відбуваються.
2. Використання УФ-спектроскопії в хіміко-токсикологічному аналізі похідних фенотіазину.
3. Наведіть структурну формулу новокаїну. Яка функціональна група надає новокаїну основних властивостей? Поведінка новокаїну в УФ-ділянці спектра.
4. Наведіть реакції виявлення промедолу, фентанілу, трамадолу, метадрону.
5. Які кольорові реакції використовуються для виявлення амітриптиліну в ході хіміко-токсикологічного дослідження біологічних об'єктів?

8.Матеріали для аудиторної самостійної підготовки:

Завдання

Самостійна робота

З використанням довідникової літератури, наукових та фахових видань дати токсикологічну характеристику наступних ліків: (Аміназин, Діпразин, Тізертин, Новокаїн, Дикаїн, Новокаїнамід)

9. Інструктивні матеріали для оволодіння професійними вміннями, навичками:

9.1. Методика виконання роботи, етапи виконання.

Приклад схеми заповнення таблиці

Таблиця 1

Токсикологічна характеристика лікарських речовин окремих фармакологічних груп

Група препаратів	Токсикокінетичні параметри	Механізм токсичної дії	Симптоми гострих та хронічних отруєнь	Лікування отруєнь	Фактори, які підвищують токсичність
1	2	3	4	5	6

10. Матеріали для самоконтролю оволодіння знаннями, вміннями, навичками, передбаченими даною роботою.

1. Фізико-хімічні властивості похідних фенотіазину, п-амінобензойної кислоти. Наведіть загальні формули зазначених груп лікарських речовин.
2. Перетворення, яким піддаються в організмі похідні п-амінобензойної кислоти, фенотіазину. Яке значення має знання шляхів метаболізму зазначених речовин для проведення судово-токсикологічного аналізу?
3. Симптоми інтоксикації, перша допомога, методи детоксикації при отруєннях похідними п-амінобензойної кислоти, фенотіазину.
4. Основні етапи ізолювання похідних фенотіазину з біологічного матеріалу за методом Є.М. Саломатіна (модифікований метод Шведзінські).
5. Об'єкти судово-токсикологічного аналізу на похідні фенотіазину. Методи виявлення похідних фенотіазину та їх метаболітів в екстрактах із біологічного матеріалу. Наведіть загальну формулу похідних фенотіазину.

11. Тема наступного заняття.

«Хіміко-токсикологічний аналіз дистилатів на спирти, фенол, ацетон та кислоту ацетатну. використання методу ГРХ при хіміко-токсикологічному аналізі летких речовин. Підсумкове заняття»

1. Тема № 12

«Хіміко-токсикологічний аналіз дистилатів на спирти, фенол, ацетон та кислоти ацетатну. використання методу ГРХ при хіміко-токсикологічному аналізі летких речовин.

Підсумкове заняття» – 4 год.

2. Актуальність теми

Лікарська токсикологія – прикладна комплексна дисципліна, метою вивчення якої є запобігання, розпізнання отруєнь та надання допомоги при інтоксикації ліками, а також розробка методів пробопідготовки, ідентифікації та визначення лікарських речовин в біологічних об'єктах при отруєннях.

Вивчення дисципліни лікарська токсикологія необхідне провізору для виконання обов'язків судово-медичного токсиколога (що передбачено відповідним наказом Міністерства охорони здоров'я України № 6 від 17.01.1995 р. «Правила проведення судово-медичних експертиз (досліджень) у відділеннях судово-медичної токсикології, бюро судово-медичної експертизи»), а також обов'язків клінічного токсиколога при дослідженні біологічних рідин (сечі, крові, промивних вод шлунку, слини) на вміст екзогенних хімічних речовин у лабораторіях аналітичної токсикології.

Методичні рекомендації до практичних занять з лікарської токсикології рекомендовані для здобувачів вищої освіти 4 курсу (VII семестр) спеціальності 226 Фармація, кваліфікація магістр фармації.

3. Цілі заняття:

3.1. Загальні цілі

засвоїти алгоритм проведення ХТА вказаних спиртів, фенолів, ацетону та кислоти ацетатної.

3.2. Виховні цілі:

продемонструвати проведення реакцій виявлення спиртів (метанолу, етанолу, ізопентанолу), ацетону, фенолу та кислоти ацетатної в модельних дистилатах

3.3. Конкретні цілі

- знати:

- теоретичні основи методу дистиляції з водяною парою;
- якісні реакції виявлення одноатомних спиртів, етиленгліколю, ацетону, фенолу та кислоти ацетатної (курси органічної, фармацевтичної хімії).

- оволодіти методиками (вміти):

- оцінювати фактори, які впливають на токсичність вказаних груп препаратів при сумісному прийомі з лікарськими засобами інших фармакологічних груп.

4. Матеріали до аудиторної самостійної підготовки (міждисциплінарна інтеграція).

Дисципліни	Знати	Вміти
Фармацевтична хімія	Хімію сучасних лікарських засобів, хімічні основи фармакологічного ефекту.	Проводити кількісні та якісні реакції на групи БАР
Фармакологія	Групи активних речовин та механізми їх фармакологічної дії на організм	Коректно визначати фармакологічну дозу для лікування патологій
Органічна і біоорганічна хімія	Основи хімічної термінології, теоретичні основи органічної і біоорганічної хімії.	Користуватися методами встановлення структури органічних сполук та вираховувати періоди виведення речовин
Технологія лікарських форм	Сучасні лікарські форми	Визначати біодоступність БАР в залежності від лікарської форми.

5. Зміст теми

СПИРТ МЕТИЛОВИЙ

Фізико-хімічні властивості. CH_3OH (спирт метиловий, метанол, спирт деревний) — безбарвна рідина ($t_{\text{пл}} = 64,5\text{ }^\circ\text{C}$, $\rho = 0,79$), за смаком та запахом майже не відрізняється від спирту етилового, змішується в будь-яких співвідношеннях з водою та багатьма органічними розчинниками.

Застосування. Спирт метиловий використовується у промисловості як розчинник лаків, фарб, для отримання формальдегіду; входить до складу антифризів. Метанол є основною частиною сурогатів алкоголю.

Поведінка в організмі. Потрапляє в організм через ШКТ, органи дихання, шкіру.

Метаболізм. Спирт метиловий більш токсичний, ніж етиловий, тому що утворюються більш токсичні метаболіти.

Формальдегід вражає зоровий нерв; кислота форміатна (мурашина) призводить до сильного ацидозу.

Токсична дія та симптоми отруєння. Отруєння метанолом пов'язані з помилковим вживанням метилового спирту замість етилового. Метанол чинить виражену нейротоксичну дію (пригнічення ЦНС), однак наркотичний ефект часто відсутній; нефротоксичну дію (важкий метаболічний ацидоз); офтальмотоксичну дію (враження сітківки ока та дистрофія зорового нерва). Сп'яніння виражене слабо, але сильний синдром важкого похмілля, нудота. Протягом перших двох діб зростають симптоми інтоксикації — блювота, біль у шлунку, головний біль, біль у литкових м'язах, нечіткість зору, сліпота.

Метанол діє на гемоглобін і блокує перенесення кисню, що викликає гіпоксію, метанол кумулюється. Смерть настає в результаті зупинки дихання, набряку головного мозку і легень, колапсу або уремії.

Смертельна доза: 30-100 мл, при прийомі 7—8 мл метанолу у хворого настає сліпота.

Хіміко-токсикологічний аналіз

Об'єкти дослідження: печінка, нирки, сеча, кров, блювотні маси, промивні води шлунка.

Особливості ізолювання: метанол леткий і для зменшення втрат його збирають у приймач, охолоджений льодом або холодною водою.

При аналізі дешевих одеколонів його попередньо очищають від ефірних олій, екстрагуючи діетиловим етером, а потім зв'язують леткі кислоти натрій карбонатом і відганяють метанол.

1. Реакція окиснення метанолу до формальдегіду з наступним його виявленням. Перш ніж розпочати окиснення спирту метилового до формальдегіду, слід перевірити наявність цього альдегіду в досліджуваному розчині.

Кількісне визначення спирту метилового:

- метод газо-рідинної хроматографії (алкілнітритний метод). За висотою або площею хроматографічного піку;
- фотокolorиметричний метод (ґрунтується на реакції окиснення спирту метилового до формальдегіду з наступним виявленням формальдегіду з кислотою фуксинсірчистою).

СПИРТ ЕТИЛОВИЙ

Фізико-хімічні властивості. C_2H_5OH (етанол, винний спирт) — безбарвна летка рідина з характерним запахом, пекуча на смак ($t_{кип} = 77—77,5$ °C; $p = 0,813—0,816$), змішується в будь-яких співвідношеннях з водою та багатьма органічними розчинниками. Горить синюватим полум'ям.

Застосування. Використовується етанол у промисловості як розчинник і вихідний продукт для добування багатьох хімічних сполук. У медицині використовується як дезінфікуючий засіб. У хімічних лабораторіях застосовується як розчинник; входить до складу багатьох спиртних напоїв.

Поведінка в організмі. Проникає до організму через ШКТ, органи дихання, шкіру. Етанол швидко всмоктується у шлунку (до 20 %) та тонкому кишечнику (80 %). Приблизно через 1,5 год його концентрація у крові досягає максимального рівня. У найбільших кількостях етанол розподіляється в органах з інтенсивним кровообігом (мозок, печінка, нирки).

Вміст їжі у шлунку гальмує всмоктування алкоголю внаслідок адсорбційних властивостей. При вживанні етанолу на порожній шлунок при багаторазових вживаннях при захворюваннях шлунка (гастрит, виразкова хвороба), швидкість резорбції спирту етилового значно вища.

Майже 10 % засвоєного алкоголю виділяється в незмінному стані через легені та з сечею протягом 7—12 год.

Метаболізм. У печінці 90 % етанолу, який надійшов до організму, окиснюється за участю ферменту алкогольдегідрогенази згідно з нижченаведеною схемою.

У звичайних умовах незначна кількість етанолу (1—2 %) окиснюється до ацетальдегіду за допомогою ферменту каталази, що міститься в усіх тканинах.

Токсична дія та симптоми отруєння. Спирт етиловий проявляє психотропну дію, що пов'язано з наркотичним ефектом, який послаблює гальмівні процеси у ЦНС. Крім того, етанол чинить токсичну дію на печінку, нирки, серцево-судинну систему. Діагностика отруєнь ґрунтується на зовнішніх симптомах (нестійка хода, запах з рота та ін.), вона підтверджується хіміко-токсикологічним аналізом крові та сечі на вміст етанолу методом газо-рідинної хроматографії. Смертельна разова доза складає 5—8 г/кг ваги людини (у середньому 300 мл 96 % етанолу при відсутності набутої толерантності), 3 г/кг для дітей.

Природний вміст етанолу в крові складає 0,2—0,3 ‰.

Існує декілька ступенів алкогольного сп'яніння:

I — легкий (концентрація у крові 0,5—1,5 ‰) — повний контроль над поведінкою, незначна ейфорія, погіршення зору та пам'яті.

II — середній (концентрація у крові 1,5—2,5 ‰) — різка зміна поведінки, слинотеча, маятниковоподібний рух очима, пригноблення дихання та серцево-судинної діяльності.

III — тяжкий (концентрація у крові 2,5—3,0 ‰) — зазначені вище ознаки отруєння посилюються.

IV — дуже тяжкий (концентрація у крові 3,0-5,0 ‰) — кома.

V — смертельний (концентрація у крові 5,0-6,0 ‰).

Але повної кореляції між зовнішніми симптомами та концентрацією алкоголю у крові не існує, вона носить індивідуальний характер.

В організмі людини в нормі виробляється ендогенний спирт (0,002 ‰—0,004 ‰) у результаті окиснення вуглеводів вищих спиртів, розпаду білкових речовин.

Хіміко-токсикологічний аналіз

Об'єкти дослідження: блювотні маси, промивні води шлунка, повітря, яке видихають, кров, сеча, нирки, печінка, слина.

Найчастіше в хіміко-токсикологічних та судово-хімічних лабораторіях аналіз проводиться на спирт етиловий. Судовому медику і лікарю-наркологу необхідно встановлювати алкогольну інтоксикацію при огляді живих осіб і при дослідженні трупів.

При проведенні експертизи живих осіб на наявність спирту етилового випробовують повітря, яке видихають. Встановлено, що вміст спирту етилового в повітрі, що видихається, пропорційний його вмісту в крові, що циркулює в легенях (1:2100). Для виявлення спирту етилового в повітрі, що видихається, використовують попередні проби.

Проба О.М. Рапопорта — базується на окисненні спирту етилового калій перманганатом у присутності кислоти сульфатної концентрованої.

АЦЕТОН

Фізико-хімічні властивості. Ацетон (диметилкетон, про-панон) — це безбарвна рухома рідина, легколетка (Ткип = 56,3 °С), із характерним запахом. Змішується з водою, спиртом етиловим та діетиловим етером у будь-яких співвідношеннях.

Застосування. Ацетон використовується як розчинник у промисловості, побуті, а також для екстракції деяких речовин із різних об'єктів, для перекристалізації хімічних сполук та ін.

Поведінка в організмі. Надходить до організму усіма можливими шляхами, особливо слід відзначити інгаляційний шлях. Накопичується у печінці, нирках, легенях, потрапляє до мозку. Виділяється з організму в основному з сечею у вигляді продуктів окиснення та нативному стані, також з повітрям, що видихається, та через шкіру. Ацетон у малих кількостях у нормі утримується в сечі людини — 20—25 мг, адже він є одним із нормальних метаболітів нашого організму. При захворюваннях на діабет вміст ацетону зростає. Слід відзначити кумулятивні властивості ацетону. Він повільно виводиться з організму.

Метаболізм. Незначна кількість ацетону, який надішов до організму, перетворюється на оксид вуглецю(IV), що виділяється з видихуванним повітрям. Крім того, ацетон є метаболітом спирту ізопропілового. При судово-хімічних дослідженнях на наявність ацетону необхідно проводити диференційну діагностику зі спиртом, який піддається метаболічним перетворенням до ацетону (при отруєнні ізопропанолом у крові рівень ацетону досягає токсичного). Необхідно також враховувати, що при діабетичній комі ацетон у крові може становити 30-55 мг, тобто сягати токсичного або летального рівня.

Токсична дія та симптоми отруєння. При порушенні діяльності організму, наприклад при захворюванні на цукровий діабет, ацетон у певних кількостях знаходять у сечі та крові (20—30 мг на добу в сечі). Тому при діагностиці отруєнь ацетоном його визначення обов'язкове. Ацетон виявляє виражену наркотичну дію, крім того, має нефротоксичний ефект, подразнює очі та дихальні шляхи. Токсична дія ацетону посилюється через повільне

виведення його з організму. Смертельна доза: 60—90 мл ацетону, ГДК — 75 мг/м³. Симптоми отруєння: запах від постраждалого, біль у шлунку, втрата свідомості являє собою важливу ознаку при діагностиці отруєнь ацетоном. Висновок про отруєння ацетоном роблять на основі хіміко-токсикологічного аналізу біологічних рідин за допомогою газорідинної хроматографії.

Невідкладна допомога при отруєннях. Збудження дихання амоніаком, чай, кава. При роботі з ацетоном необхідно дотримуватися техніки безпеки, оскільки пари ацетону важчі за повітря. Тому у приміщеннях, де відбувається випаровування ацетону, існує небезпека отруєння при диханні його парами. Хіміко-токсикологічний аналіз

Об'єкти дослідження: печінка, селезінка, головний мозок, легені, шлунок зі вмістом, кров, сеча, залишки рідини у флаконах, ємностях із запахом ацетону, знайдених на місці злочину.

Особливістю ізолювання ацетону є виділення його з дистилату, оскільки ацетон змішується з водою, спиртом, діетиловим етером у будь-яких співвідношеннях. Ацетон висолюють при насиченні дистилату солями натрій хлориду, кальцій хлориду, калій карбонату, що веде до утворення двох шарів — ацетону і води, які легко розділяються.

ФЕНОЛ

Фізико-хімічні властивості. Фенол (кислота карболова) — це тонкі продовгуваті голчасті кристали або безбарвні кристали зі своєрідним запахом. На повітрі фенол поступово стає рожевим. Фенол гігроскопічний, розчинний у воді у співвідношенні 1:20, при нагріванні до 68 °С змішується з водою у будь-яких співвідношеннях, легко розчиняється в спирті етиловому, діетиловому етері, хлороформі, жирних оліях, розчинах їдких лугів. Виявляє слабокислотні властивості завдяки наявності рухомого атома гідрогену гідроксильної групи.

Застосування. Фенол застосовується у медичній практиці як дезінфікуючий засіб, а також у хімічній промисловості для отримання багатьох хімічних сполук: барвників, пластичних мас, засобів захисту рослин, фармацевтичних препаратів. У фармації фенол використовують для консервування лікарських засобів, сироваток, свічок.

Поведінка в організмі. Потрапляє до організму через ШКТ, органи дихання та шкіру. Фенол швидко всмоктується в кров через слизові оболонки та шкіру, отруєння протікає бурхливо. Частина фенолу, який потрапив до організму, виводиться у називному вигляді з повітрям, що видихається, а також у вигляді кон'югатів через нирки та ШКТ.

Токсична дія та симптоми отруєння. Фенол викликає некроз капілярів, білкове, а потім жирове переродження паренхіматозних органів. Проявляє токсичну дію на нирки,

печінку, нервову систему, пошкоджує слизові оболонки та шкірні покриви. Смертельна доза: 8-15 г при пероральному надходженні, ГДК = 15 мг/м³. При попаданні через рот фенол викликає некроз слизової оболонки рота, губ, біль у шлунку та кишечнику. При цьому характерне блювання білуватими масами, пронос, іноді з домішками крові, запах фенолу з рота та від блювотних мас, забарвлення сечі в оливковий або чорно-оливковий колір; збудження, потім пригнічення ЦНС зі втратою свідомості.

При попаданні на шкіру спочатку відчувається нібито легке поколювання, потім оніміння, злущування шкіри, можлива фенольна гангрена з утворенням білого струпа.

Невідкладна допомога при отруєннях. Необхідно швидко промити шлунок активованим вугіллем, запиваючи його водою. Ні в якому разі не приймати соняшникову олію. Зі шкіри фенол видаляється промиванням великою кількістю води. При діагностиці отруєнь сечу нагрівають з кислотою сульфатною — відчувається запах фенолу (відбувається руйнування кон'югатів).

Хіміко-токсикологічний аналіз

Об'єкти дослідження: печінка, нирки, серце, головний мозок, кров, сеча.

Особливістю ізолювання фенолу є підлогування дистилату розчином натрій гідрокарбонату до рН 8—9 для зв'язування слабких кислот (ацетатної, саліцилової, молочної), які реагують з FeCl₃. Фенол екстрагують діетиловим етером, етерну витяжку випаровують і реакції виконують із сухим залишком. При спрямованому аналізі на фенол біологічний об'єкт підкислюють більш сильною кислотою ацетатною, яку потім зв'язують лугом, а фенол екстрагують діетиловим етером.

КИСЛОТА АЦЕТАТНА

Фізико-хімічні властивості, CH₃COOH — безводна (льодяна) кислота оцтова (ацетатна) — безбарвна рідина з характерним різким запахом. Змішується у будь-яких співвідношеннях з водою, спиртом, етером, хлороформом та іншими органічними розчинниками.

Застосування. Використовується кислота ацетатна в синтезі барвників, харчовій промисловості і побуті. Харчова промисловість випускає оцтову есенцію (40 % ацетатна кислота та 80 % ацетатна кислота), столовий оцет (5-9 % розчин кислоти ацетатної). Концентрована кислота ацетатна — це 95,5 % кислота (льодяна), яка кристалізується при температурі нижче ніж 16,6 °С.

Поведінка в організмі. Основний шлях надходження кислоти ацетатної до організму — через рот, але існує можливість попадання через дихальні шляхи і шкіру (при накладенні пов'язок, змочених концентрованими розчинами). Виводиться з організму з сечею та повітрям, що видихається.

Метаболіт. Метаболітом кислоти ацетатної є ацетальдегід, який частково перетворюється на спирт етиловий і розкладається з утворенням карбон (IV) оксиду і води.

Токсична дія та симптоми отруєння. Отруєння припікаючими рідинами, в основному оцтовою есенцією, складає значну частину від загальної кількості гострих отруєнь. Це пояснюється її доступністю. В основному отруєння носять суїцидальний характер. Кислота ацетатна викликає коагуляцію білків, руйнує клітинні мембрани, викликає гемоліз еритроцитів (розщеплення гемоглобіну). За вибірковою токсичністю кислота ацетатна належить до кров'яних отрут, дуже сильно уражаються печінка та нирки. Симптоми гострих отруєнь: на 1—5 добу опік слизової оболонки травного тракту; при інгаляції кислота ацетатна викликає бронхопневмонію, подразнення очей, кров'яне блювання з характерним запахом, сильний пронос та болі у животі, забарвлення сечі у бурій колір. Симптоми хронічних отруєнь: руйнування емалі зубів, припухлість повік, слизових оболонок. Смертельні дози: кислоти ацетатної — 10-20 г, оцту столового — 200-300 мл, ГДК - 300 мг/м³.

Невідкладна допомога при отруєннях. Промивання шлунка водою через товстий зонд, змочений вазеліновою олією (8-10 л холодної води). Особливо важливо це зробити протягом перших 6 год після отруєння. Викликання блювоти небезпечно, тому що повторне проходження кислоти стравоходом лише підвищує ступінь його опіку. Застосування розчину натрій гідрокарбонату недопустиме — це викликає гостре розширення шлунка внаслідок утворення CO₂ і посилення кровотечі. Як нейтралізуючий засіб можна використовувати магній сульфат або альмагель з наступним промиванням шлунка, також дають молоко та яєчний білок. При попаданні кислоти ацетатної на шкіру її змивають водою.

Профілактика отруєнь. При роботі з кислотою ацетатною необхідно користуватися рукавичками і всі роботи проводити під витяжною шафою; також необхідно дотримуватися правил зберігання кислоти ацетатної.

Хіміко-токсикологічний аналіз

Об'єкти дослідження: нирки, шлунок зі вмістом, легені, печінка.

Хіміко-токсикологічний аналіз кислоти ацетатної проводять при спеціальних завданнях. При дослідженні свіжого біологічного матеріалу і кислої реакції об'єкта кислоту ацетатну ізолюють дистиляцією з водяною парою. На кислоту ацетатну виконують цілеспрямований аналіз.

Особливості ізолювання: аналіз спрямований, тому біологічний матеріал підкислюють розчином кислот сульфатної або фосфатної. Ацетатна кислота летка, тому її збирають у приймач, який вміщує 0,1 М розчин натрій гідроксиду. Дистилят потім ділять

на дві частини: одну частину досліджують якісними реакціями, а в другій надлишок NaOH відтитрують кислотою і визначають кількість кислоти ацетатної.

6. Матеріали методичного забезпечення заняття.

6.1 Завдання для самоперевірки вихідного рівня знань-вмінь питання

1. Застосування органічних розчинників (галогенпохідні вуглеводнів, спирти), цианідів, формальдегіду, фенолу, оцтової кислоти в промисловості, сільському господарстві і медицині.
2. Ізолювання летких речовин з біологічних об'єктів методами мікродифузії та сухоповітряної відгонки. Теоретичні основи методу дистиляції з водяною парою.
3. ХТА етиленгліколю та тетраетилсвинцю.
4. Хімізми реакцій, що використовуються для виявлення летких речовин в дистиляті.

6.2.Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№№ п.п.	Основні завдання, вказівки	Відповіді
1	2	3
1	У сечі та крові потерпілого знайдено етанол. Чи обов'язково виконувати кількісне визначення вмісту алкоголю і чому?	
2	Як необхідно обробити дистилят, перш ніж приступити до дослідження на фенол та спирт ізоаміловий?	
3	При збиранні першого дистиляту було взято порожню колбу. Яку речовину можна втратити і чому?	

7. Матеріали для самоконтролю якості підготовки.

1. При ізолюванні летких речовин методом дистиляції з водяною парою колбу з біологічним матеріалом замість водяної бані нагрівали на сітці. До яких наслідків це може призвести?

2. При дистиляції з водяною парою горілку під водяною банею було виключено. Що може статися в цій ситуації?

3. При виконанні реакції з лужним розчином резорцину з'явилося рожеве забарвлення. Які отрути слід визначати при подальшому дослідженні?

4. При додаванні до досліджуваного дистиляту розчинів натрій гідроксиду, аніліну і подальшому нагріванні суміші відчувався неприємний запах. Що слід робити далі із сумішшю в пробірці?

5. Реакція дистиляту з реактивом Фелінга позитивна. Які отрути можуть реагувати із зазначеним реактивом?

6. При виконанні реакції етерифікації із кислотою саліциловою відчувався специфічний запах. Які речовини з групи речовин, що ізолюються дистиляцією з водяною парою, утворюють пахучі естери із кислотою саліциловою?

8. Матеріали для аудиторної самостійної підготовки:

Завдання

З використанням довідникової літератури, наукових та фахових видань дати токсикологічну характеристику наступних речовин: (метанол, етанол, тізерцин, ізопентанол, ацетон, фенол, кислота ацетатна)

9. Інструктивні матеріали для оволодіння професійними вміннями, навичками:

9.1. Методика виконання роботи, етапи виконання.

Зразок заповнення таблиці

Токсикологічна характеристика лікарських препаратів

Група препаратів	Токсикометричні параметри	Механізм токсичної дії	Токсикодинаміка	Лікування отруень	Фактори, які впливають на токсичність
1	2	3	4	5	6

10. Матеріали для самоконтролю оволодіння знаннями, вміннями, навичками, передбаченими даною роботою.

1. Принцип розділення суміші хімічних речовин методом ГРХ.
2. Принципова схема газового хроматографа.
3. В якому вузлі газового хроматографа здійснюється хроматографічне розділення речовин?
4. Роль детектора в газовому хроматографі.
5. Основні види детекторів.
6. Необхідність переведення спиртів в алкілнітрити при їх газохроматографічному визначенні.
7. За яким параметром проводять виявлення летких речовин методом ГРХ?
8. Що таке «внутрішній стандарт» і для чого він використовується в газохроматографічному аналізі?
9. Яка залежність використовується в кількісному аналізі летких речовин методом ГРХ?
10. В яких випадках дистилят доцільно досліджувати хімічним методом?
11. В яких випадках дистилят доцільно досліджувати методом ГРХ?

11. Тема наступного заняття.

«немає»

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Основна література:

1. Лікарська токсикологія. Доклінічні дослідження; за загальною редакцією академіка НАМН і члепа-кореспондента НАН України І. М. Трахтенберга. Київ : ВД «Авіцена», 2020. 544 с.
2. Аналітична токсикологія : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / С. В. Баярка [та ін] – Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2017. – 384 с.
3. Побічна дія ліків: підручник для студентів вищих закладів медичної освіти / І. Ф. Беленічев, Н.О. Горчакова та ін. / Запорізький державний медичний університет. – Вінниця: Нова Книга. 2021. -360 с.
4. Робочий зошит з дисципліни «Лікарська токсикологія» Методична розробка кафедри фармакогнозії ОНМедУ / Я.В. Рожковський, Б. В. Приступа – Одеса: ОНМедУ, 2019 – 147 с.
5. Poisoning and Drug Overdose, Seventh Edition (Poisoning & Drug Overdose) / Kent Olson, Pene Anderson, Neal Benowitz, Paul Blanc, Richard Clark, Thomas Kearney, Susan Kim-Katz, Alan Wu - :Mcgraw-Hill Education. Medical, 2017. - 960 p

Додаткова література:

1. Clark's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material / A. C. Moffat, [et al.]. – 4-th ed. – London ; Chicago : Pharmaceutical Press, 2011.– 2736 p.
2. Baselt, C. R. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man / C. R. Baselt. – 9-th ed. – Seal Beach Calif. : Biomedical Publications, 2011. – 1900 p.
3. *Toxicological Chemistry. Laboratory workbook* / S. A. Karpushina, I. A. Zhuravel, V. S. Bondar, S. V. Bayurka // Kharkiv: NphU, 2012. – 63 p.
4. Toxicological chemistry. Lecture course / Karpushina S.A., Bondar V.S., Zhuravel I.O. // Kharkiv : NUPh : Golden Pages, 2011.– 208
5. Токсикологічна хімія в схемах і таблицях : навч. Посіб. Для студентів вищ. Навч. Закл. / В. С. Бондар, [та ін.] – Х. : Вид-во нфау : Золоті сторінки, 2005. – 128 с.

ЕЛЕКТРОННІ ІНФОРМАЦІЙНІ РЕСУРСИ

- 1 Державний реєстр лікарських засобів. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>
2. Державний формуляр лікарських засобів. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/informatsijno-poshukova-sistema-elektronnij-formulyar>
3. International Society of Pharmacovigilance. Available at: <https://isoponline.org/>
- 4 Сайт кафедри <https://info.odmu.edu.ua/chair/pharmacognosy/files>