

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА КОСМЕТОЛОГІЇ І АРОМОЛОГІЇ
ВСЕУКРАЇНСЬКА ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ
«АСОЦІАЦІЯ КОСМЕТОЛОГІВ І АРОМОЛОГІВ»
КОМПАНІЯ «ГРІН ФАРМ КОСМЕТИК»**

МІЖДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД В РІШЕННІ ЕСТЕТИЧНИХ ПРОБЛЕМ В ПРАКТИЦІ КОСМЕТОЛОГА

**Матеріали міжнародної науково-практичної
конференції**

**13 березня 2019 року
м. Харків**

**ХАРКІВ
2019**

УДК 615.216.06:615.011.5

ЩОДО АКТУАЛЬНОСТІ РОЗРОБКИ МЕТОДІВ ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ НА ВЕРТИНЕКС

Мерзлікін С.І.¹, Кучер Т.В.², Степаненко В.І.¹, Погосян О.Г.¹

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

²ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”, м. Тернопіль, Україна

Вступ. Серед лікарських засобів, що спричиняють отруєння, здебільшого – це препарати, які впливають на ЦНС: психотропні, снодійні, седативні тощо [1-3]. Антипсихотичні препарати становлять значну групу психотропних засобів і посідають чільне місце у фармакотерапії гострих та хронічних психозів. У зв'язку зі збільшенням незаконного обігу наркотичних речовин, в останні роки зафіксовано збільшення використання психотропних засобів хворими на наркоманію для посилення стану наркотичного сп'яніння і полегшення проявів абстинентного синдрому, що призводить до виникнення отруєнь. Гострі отруєння психотропними засобами часто пов'язані з їх використанням для самолікування та з суїцидальною метою. За даними різних авторів, від 25 до 40 % випадків отруєння психотропними засобами спостерігаються у хворих з психічною патологією [4].

До групи психотропних засобів належать різні за хімічною структурою лікарські речовини, зокрема: похідні фенотіазину, тіоксантену, бутирофенону, дифенілбутилпіперидину, індолу тощо. У залежності від замісників в арильній та аліфатичній частинах молекул, похідні фенотіазину розрізняють як піперазинові (прохлорперазин, флуфеназин, трифтазин, бутаперазин тощо), піперидинові (тіоридазин, периціазин, мезоридазин тощо) та аліфатичні (хлорпромазин, левомепромазин, алімемазин, промазин тощо) [5-8].

У продовження досліджень за розробкою методів хіміко-токсикологічного аналізу (ХТА) психотропних засобів похідних фенотіазину **метою дослідження** є проведення аналітичного огляду побічних дій та гострих отруєнь вертинексом при контрольованому та неконтрольованому застосуванні.

Основні результати. Вертинекс (прохлорперазин) – похідне фенотіазину з антиеметичною активністю, що виявляє центральні холінергічні анальгезивні властивості та є антагоністом дофамінових рецепторів. Застосовується як нейролептик для лікування шизофренії, тривожних розладів та мігрені. Даний лікарський засіб також ефективний як протиблювотний препарат для лікування нудоти і блювоти. У Великобританії прохлорперазину малеат призначають для полегшення симптомів лабірингіту, що включають не тільки нудоту і запаморочення, але й просторове та тимчасове спотворення дійсності [9-12]. В Україні прохлорперазин відомий під торгівельною назвою «Вертинекс» виробництва Кусум Хелтхкер PVT Ltd (Індія), який відпускається безрецептурно [13]. На сьогодні прохлорперазин виробляється як генеричний засіб у багатьох країнах світу у вигляді таблеток, супозиторіїв та ін'єкційних форм [14, 15]. Значна кількість торгових назв та виробників збільшує доступність лікування

вищезазначених захворювань. Разом із тим підвищується ризик розвитку ускладнень через побічні дії та передозування.

У доступній вітчизняній літературі дані про побічні ефекти та наслідки гострого отруєння вертинексом (прохлорперазином) висвітлено стисло, тоді як в іноземній та на веб-сайтах Food and Drug Administration (FDA), patientaville.com та ehealthme.com більш детальніше [16-20]. Застосування прохлорперазину є причиною розладів з боку нервової системи, серця, ендокринної та імунної системи. Прохлорперазин несумісний з етанолом і препаратами, що пригнічують ЦНС; знижує ефективність пероральних антикоагулянтів. Застосування прохлорперазину слід уникати пацієнтам з порушенням функції печінки або нирок, гіпотиреозом, серцевою недостатністю. У 2011 році FDA оновив інформацію в інструкціях до антипсихотичних препаратів, зокрема прохлорперазину, стосовно вагітності, підкресливши ризик неонатальних ускладнень при вживанні в III триместрі. Ці ускладнення включають наступне: екстрапірамідні ознаки внаслідок блокади дофаміну та седації, труднощі при диханні та годуванні, збудження, тремор, аномально знижений або підвищений м'язовий тонус. FDA визначає ці симптоми як "синдром відміни", але ці ознаки також можуть означати побічні ефекти від залишкового впливу прохлорперазину. Згідно з даними сайтів FDA і patientsville.com. в багатьох країнах світу зареєстровано низку випадків гострих отруєнь прохлорперазином. Всього нараховано 258 випадків у період з 2010 по 2016 роки.

Серед головних причин гострих отруєнь відзначають побічні дії препарату під час лікування у терапевтичних дозах, тоді як летальні випадки в основному обумовлені навмисним (з суїцидальною метою) передозуванням препаратом у дозах, які перевищують терапевтичні в десятки разів у залежності від обставин. Ускладнюють ризик отруєнь такі фактори, як споживання алкоголю, полімедикаментозна терапія, захворювання печінки, нирок тощо.

Так, за даними сайтів patientsville.com. та ehealthme.com комбіновані отруєння прохлорперазином були викликані: лікарськими взаємодіями, застосуванням препарату не за призначенням, ненавмисним і навмисним передозуванням, депресіями, розсіяним склерозом, споживанням алкоголю тощо. Насторожуючою є чисельність випадків суїцидів, що складає 8 % від загального числа зареєстрованих випадків отруєння прохлорперазином. Симптоми передозування: екстрапірамідні розлади, глибокий сон, коматозний стан, рідше – судоми, гіпотензія, лихоманка, порушення ритму серця. Основними ЛП, що застосовувались одночасно з прохлорперазином при суїцидах були: клоназепам, лоразепам, апразолам, ібупрофен, напроксен, діазепам, сероквель, депакот.

Для встановлення причини отруєння лікарським засобом в бюро судово-медичної експертизи необхідна наявність розроблених методів ХТА на певний токсикант. Проте, проведений також аналіз джерел літератури не виявив систематичних досліджень, які стосуються методів та методик ХТА при отруєнні вертинексом, що включають: способи пробопідготовки зразків біологічного матеріалу для досліджень, методик виявлення та кількісного визначення токсиканту в екстрактах із біологічного матеріалу та біологічних рідинах.

Виявленні дані в основному стосуються фармацевтичного аналізу досліджуваного засобу. Так, відповідно даних джерел для визначення та оцінки вертинексу у формі субстанції та лікарських формах авторами використано ряд аналітичних методів для ідентифікації та кількісного визначення при проведенні фармацевтичного аналізу, вивчення фармакокінетики, дослідження біоеквівалентності тощо.

За умов наявності методів ХТА в бюро судово-медичної експертизи, реєстрація всіх випадків отруєнь вертинексом, зокрема в Україні, може бути значно більшою.

Висновки. Здійснений аналітичний огляд токсикологічних наслідків застосування вертинексу (прохлорперазину). Встановлено, що у період з 2010 по 2016 рр. у світі зареєстровано 258 випадків гострого отруєння даним препаратом. Серед головних причин визначено побічні дії під час лікування у терапевтичних дозах. До 10 % – це летальні випадки через передозування з суїцидальною метою у дозах, які перевищують терапевтичні в десятки разів в залежності від обставин. Ускладнюють ризик отруєнь вертинексом такі фактори, як споживання алкоголю, полімедикаментозна терапія, захворювання печінки, нирок тощо. Визначені лікарські засоби, що застосовувались одночасно з вертинексом при суїцидах: клоназепам, лоразепам, апразолам, ібупрофен, напроксен, діазепам, сероквель, депакот та ін. За умов наявності в бюро судово-медичної експертизи методів ХТА на вертинекс, кількість зареєстрованих випадків отруєнь даним ЛП, зокрема в Україні, може бути значно більшою. Це у підсумку свідчить про актуальність розробки зазначених методів.

Список літератури

1. Olson, K. (2004). *Poisoning & Drug Overdose*. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 718 p.
2. <https://www.apteka.ua/article/472756>
3. Mashkovskiy, M. (2008). *Lekarstvennie sredstva. M.: Novaya volna*, 1206 s.
4. Chekman, I., Gorchakova, N. O., Kazak L. I. (2011). *Farmakologiya.*, Vinnycya, Nova knyga, 784 s.
5. Chekman I., Belenychev F., Gorchakova N. (2018). Kyev, 100 s.
6. Ohlow, M., Moosmann, B. (2011). Phenothiazine: the seven lives of pharmacology's first lead structure. *Drug Discov. Today*, 16, 119–131. doi: 10.1016/j.drudis.2011.01.001.
7. Jaszczyszyn, A., Gąsiorowski, K., Świątek, P., Malinka, W., Cieślak-Boczula, K., Petrus, J., Czarnik-Matusiewicz, B. (2012). Chemical structure of phenothiazines and their biological activity. *Pharmacol Rep.*, 64, 16–23.
8. Chernyh, V. (2016). *Farmacevtychna encyclopediya*. K.: «Morion», 1952 s.
9. Lindley, C., Goodin, S., McCune, J., Kane, M., Amamoo, M. A., Shord, S., Pham, T., Yowell, S., Laliberte, K., Schell, M., Bernard, S., Socinski, M. A. (2005). Prevention of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting after moderately high to highly emetogenic chemotherapy: comparison of ondansetron, prochlorperazine, and dexamethasone. *Am J Clin Oncol.*, 28, 270–276.
10. Orr, S., Friedman, B. W., Christie, S. Minen, M. T., Bamford, C., Kelley, N. E., Tepper, D. (2016). Management of adults with acute migraine in the emergency

department: the American headache society evidence assessment of parenteral pharmacotherapies. *Headache*, 56, 911–940. doi: 10.1111/head.12835.

11. Chua, A. L., Silberstein, S. (2016). Inhaled drug therapy development for the treatment of migraine. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 17, 1733–1743. doi: 10.1080/14656566.2016.1203901
12. Patniyot, I. R., Gelfand, A. A. (2016). Acute Treatment therapies for pediatric migraine: a qualitative systematic review. *Headache*, 56, 49–70. doi: 10.1111/head.12746.
13. <https://compendium.com.ua/info/220097/vertineks-sup-sup->
14. <https://www.drugs.com/international/prochlorperazine.html>
15. <https://www.drugs.com/dosage/prochlorperazine.html>
16. <https://www.rxlist.com/compazine-drug/patient-images-side-effects.htm>
17. http://patientsville.com/medication/prochlorperazine_side_effects.htm#.W9oSXzFwnIU
18. <https://www.ehealthme.com/drug/prochlorperazine/side-effects/>
19. <https://www.everydayhealth.com/drugs/prochlorperazine>
20. Yomiya, K., Takei, D., Kurosawa, H. (2013). A study on the antiemetic effect and extrapyramidal symptoms of prochlorperazine versus perospirone for the control of nausea and vomiting due to opioid introduction. *Gan To Kagaku Ryoho*, 40, 1037–1041.

- ЩОДО АКТУАЛЬНОСТІ РОЗРОБКИ МЕТОДІВ
ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ НА ВЕРТИНЕКС 113**
МЕРЗЛІКІН С.І., Кучер Т.В., Степаненко В.І., Погосян О.Г
- ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ І ЗАСТОСУВАННЯ
НОВИХ ВЕНОТОНІЗУЮЧИХ ПРЕПАРАТІВ
НА ОСНОВІ НАТИВНОЇ СИРОВИНИ..... 117**
Носаченко М.П., Дмитрієвський Д.І.
- РОЗРОБКА І АНАЛІЗ АНТИВІКОВОЇ МАСКИ 119**
Омельченко З.І., Кисличенко В.С., Бурлака І.С., Крутських А.А.
- ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН
ТА АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ДІЇ СУБСТАНЦІЇ «ВЕРОНІЦИД» 124**
Осьмачко А.П., Ковальова А.М.
- АНАЛІЗ СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ДО ПРОВЕДЕННЯ
РЕЄСТРАЦІЇ ЛІКІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ.... 126**
Панфілова Г.Л., Марущак М.Р.
- АНАЛІЗ СУЧАСНИХ ДЕФІНІЦІЙ, ЩО ВИКОРИТОВУЄТЬСЯ
У ПРОЦЕДУРІ РЕЄСТРАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
НА ЄВРОПЕЙСЬКОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ 128**
Панфілова Г.Л., Хіменко С.В., Чернуха В.М.
- ОЦІНКА ОСНОВНИХ НАПРЯМКІВ ДЕРЖАВНОЇ ПОЛІТИКИ
У СИСТЕМІ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ ЗА УМОВ РЕАЛІЗАЦІЇ ЦІЛЕЙ
НАЦІОНАЛЬНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ПОЛІТИКИ 130**
Панфілова Г.Л., Геруш О.В., Богдан Н.С.
- РОЗРОБКА СКЛАДУ КРЕМУ ДЛЯ МАСАЖУ 132**
Петречко Х.Р., Білоус С.Б.
- СИНЕРГИЯ ЗНАНИЙ СОСТАВА КОСМЕТИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ
И МЕТОДОВ КОСМЕТОЛОГИИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЭСТЕТИЧЕСКИХ
НЕДОСТАТКОВ КОЖИ В ПРАКТИКЕ КОСМЕТОЛОГОВ. 134**
Петровская Л.С.
- РОЗРОБКА МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО АНАЛІЗУ ФЕНІГІДИНУ
ЗА МЕТОДОМ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ІМПУЛЬСНОЇ ПОЛЯРОГРАФІЇ 136**
Погосян О.Г.
- ВИКОРИСТАННЯ ЕМУЛЬСІЙ ДРУГОГО РОДУ ДЛЯ
СТВОРЕННЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ В УМОВАХ АПТЕКИ.... 139**
Половко Н.П., Зуйкіна Є.В., Егорова Д.
- ДОСЛІДЖЕННЯ РОСЛИН РОДИНИ ЛАВРОВІ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИХ
ДЖЕРЕЛ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ 144**
Посохова І.Ю., Хворост О.П.