

ВИЧ-2. Из-за длительного периода носительства реальное количество ВИЧ-инфицированных на порядок выше, чем количество официально выявленных, и хотя темпы роста заболеваемости заметно снизились, все больше возникает случаев возникновения резистентных к общепринятым средствам терапии форм вируса СПИДа.

На масштабы эпидемии ВИЧ/СПИД влияют такие факторы, как экономическая нестабильность, рост наркотизации, проституции, недостаток профилактических мероприятий. В настоящее время в Украине действует Общегосударственная программа обеспечения профилактики ВИЧ-инфекции, лечения, ухода и поддержки ВИЧ-инфицированных и больных СПИД на 2009 — 2013 годы, утвержденная Законом Украины от 19 февраля 2009 года. Обязательной составляющей комплексной медицинской помощи ВИЧ-инфицированным является антиретровирусная терапия (АРТ). Применение антиретровирусных препаратов (АРВП) в клинике ВИЧ-инфекции позволяет не только создать условия, при которых развитие СПИДа становится более или менее регулируемым хроническим процессом, но также восстановить работоспособность и социальные функции ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом.

В связи с этим постоянно расширяется ассортимент АРВП, как за счет создания новых лекарственных форм, содержащих препараты — генерики, как монокомпонентных, так и состоящих из нескольких субстанций, а также на основе оригинальных синтезированных препаратов.

АРВП обладают рядом характеристик, которые требуют особого подхода в применении. В их числе индивидуальные различия фармакокинетики, серьезные последствия неэффективности лечения, а также возникающих побочных эффектов терапии, подтвержденная зависимость между концентрацией препарата, его эффектом и токсичностью. Кроме того, эффект препарата часто зависит не столько от его дозы, сколько от концентрации в крови и тканях. Это, в свою очередь, обуславливает необходимость разработки новых и совершенствования существующих методик анализа препаратов данной группы.

Целью наших исследований является разработка методик идентификации АРВП, пригодных для проведения химико-токсикологического анализа, с помощью метода тонкослойной хроматографии.

Для проведения исследований были выбраны АРВП, наиболее широко используемые на практике для профилактики и терапии ВИЧ-инфекции и СПИДа: абакавир, диданозин, зидовудин, ламивудин, ставудин, тенофовир и эфавиренц.

Предварительные исследования по установлению чувствительности различных проявителей по отношению к выбранным для анализа АРВП на пластинках для тонкослойной хроматографии

Sorbfil без развития хроматограмм показали, что наиболее чувствительными являются: облучение УФ-светом (чувствительность составила 0,1 мкг в пробе), пары йода (чувствительность составила 0,5 мкг в пробе), поэтапная обработка солями ртути (II) с последующим опрыскиванием 0,05% раствором дифенилкарбазона в хлороформе (чувствительность составила 0,5 мкг в пробе) и обработка 0,5% раствором о-толидина в ацетоне (чувствительность составила 0,5 мкг в пробе).

При этом было установлено, что использование в качестве проявителей солей ртути (II) с последующим опрыскиванием 0,05% раствором дифенилкарбазона в хлороформе и 0,5% раствора о-толидина в ацетоне при проведении хроматографических исследований позволяет за счет образования характерной окраски в дальнейшем анализе идентифицировать отдельных представителей из группы АРВП.

ІНФОРМАЦІЙНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ РОЗРОБКИ МЕТОДИК АНАЛІТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ОТРУЄНЬ ЛАМОТРИДЖИНОМ

Кучер Т.В., Мерзлікін С.І., Журавель І.О.
*Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна*

Епілепсія — одне з найпоширеніших захворювань нервової системи з кількістю хворих у світі понад 40 млн осіб. В Україні сьогодні на обліку перебуває близько 100 тис. пацієнтів з діагнозом на епілепсію, а реальна картина — це 500 тис. хворих з її проявами. Специфіка фармакотерапії епілепсії полягає у довготривалому лікуванні пацієнтів, іноді протягом всього життя, що обумовлює високу ймовірність виникнення побічних ефектів та гострих отруєнь при передозуванні. В Україні серед протисудомних засобів найчастішого використання у лікуванні епілепсії має препарат нового покоління похідне фенілтриазину — ламотриджин. Його застосовують у вигляді додаткової терапії при лікуванні рефрактерної епілепсії, у вигляді монотерапії у пацієнтів з вперше встановленим діагнозом і при рефрактерних формах епілепсії.

У вітчизняній літературі побічні ефекти ламотриджину висвітлено у стислому вигляді. В основному лікарському засобу притаманні такі побічні ефекти, як от запаморочення, головний біль, нудота, сонливість, диплопія, астенія, а також шкірний висип. Не опубліковано даних стосовно зареєстрованих в Україні випадків отруєння ламотриджином.

Метою роботи було проведення детального інформаційного огляду щодо побічних дій, а також випадків та наслідків отруєнь ламотриджином для обґрунтування доцільності розробки методик аналітичної діагностики останніх.

Нами здійснено огляд зарубіжних інформаційних джерел щодо мети дослідження. Так, на веб-сайтах [www.fda.com; www.patientsville.com] про побічні ефекти ламотриджину висвітлено більш детально. Дерматологічні реакції: часто — шкірний висип, рідко — синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла. З боку системи кровотворення: рідко — нейтропенія, лейкопенія, анемія, апластична анемія, агранулоцитоз. З боку ЦНС: часто — дратівливість, тривожність, головний біль, втома, сонливість, безсоння, запаморочення, порушення рівноваги, тремор, ністагм, збудження, порушення рівноваги, почастишання судомних нападів. З боку органу зору: диплопія, нечіткість зору, кон'юнктивіт. З боку травної системи: часто — нудота, блювання, діарея, рідко — порушення функції печінки, печінкова недостатність. З боку кістково-м'язової системи: артралгії, болі в попереку. Алергічні реакції: синдром гіперчутливості з такими проявами, як лихоманка, лімфаденопатія, набряк обличчя, гематологічні порушення, ураження печінки, поліорганна недостатність. На веб-сайті FDA та у зарубіжних наукових джерелах виявлено 639 випадків отруєнь ламотриджином, з них 33 — летальних у період з 2007 по 2010 року. Випадки було зареєстровано в країнах Європи, Північної Америки, Південної Америки, США, Азії, Нової Зеландії, Африки. Найбільша кількість зареєстрованих отруєнь у США пояснюється, перш за все, доступністю до бази даних FDA та поширенням, особливо в останні роки, застосуванням ламотриджину. Високий показник отруєнь у країнах Європи пов'язаний зі "старінням нації", яке обумовлене збільшенням кількості хворих на ламотриджин серед пацієнтів похилого віку.

Серед причин отруєння ламотриджином в основному визначені такі: отруєння під час лікування (терапевтичні дози), навмисне (суїциди) та ненавмисне передозування препарату. Причинами здійснення суїциду у хворих на епілепсію найчастіше є депресивні стани, які виникають внаслідок ускладнення захворювання, тривале застосування та залежності (алкогольна, наркотична). Симптоми передозування: зниження рівня свідомості, кома, затримка серцебиття. Специфічного антидоту при отруєнні не існує.

Проведений також огляд літератури стосовно методик виявлення та кількісного визначення ламотриджину в об'єктах біологічного походження при отруєнні. Висвітлені методики в основному стосуються фармацевтичного аналізу та відсутні дані щодо методик систематичного хіміко-токсикологічного аналізу на ламотриджин. Проведеним дослідженням показано доцільність розробки методик аналітичної діагностики отруєнь ламотриджином.

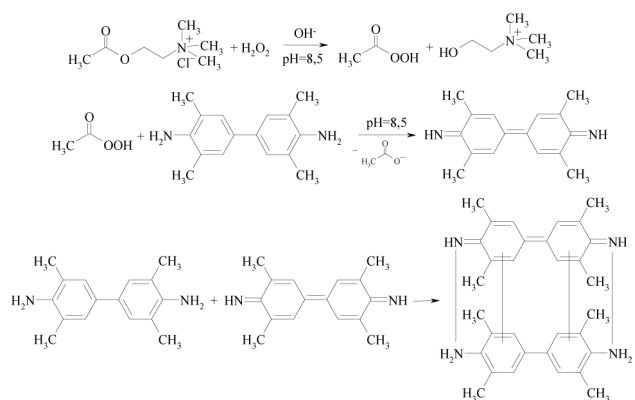
КІНЕТИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АЦЕТИЛХОЛІНУ ЗА РЕАКЦІЄЮ ПЕРГІДРОЛІЗУ

Блажеєвський М. Є., Криськів Л. С.
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

Ацетилхоліну хлорид (АХ) 2-(ацетилокси)-N,N,N-триметилетанаміну хлорид — естер ацетатної кислоти і алкоголю холіну є нейромедіатором і відіграє важливу роль у живому організмі. Його застосовують для фармакологічних досліджень та в медичній практиці як парасимпатоміметичний засіб при спазмах артерій сітківки, при атонії кишківника і сечового міхура та деяких видах тахікардії. Уводять підшкірно та внутрішньом'язово по 0,05-0,1 г.

ЕPh. та ВPh. рекомендує здійснювати кількісне визначення АХ ацидиметрично (зворотне титрування) в присутності індикатора фенолфталеїну. Також вміст АХ може бути визначений аргентометрично.

Нами запропоновано кількісне визначення АХ виконувати кінетико-спектрофотометричним методом за продуктом спряжених реакцій — пергідролізу та пероксикислотного окиснення 3,3',5,5' тетраметилбензидину (ТМБ): утворена в результаті реакції пергідролізу АХ (реакція з H₂O₂) пероксіяцетатна кислота (ПАК) реагує з індикаторною речовиною ТМБ з утворенням забарвленого продукту мерихіноїдної структури ($\lambda_{\max} = 420$ нм, $\epsilon = 39000$), за світлобिरанням якого і здійснюють визначення.



Встановлено, що в інтервалі рН 8,2-8,5 швидкість утворення мерихінону прямо пропорційна концентрації АХ, а початкова стадія реакції — пергідроліз АХ — є лімітуючою стадією всього процесу.

Виявлені кінетичні особливості перебігу реакцій у поєднанні з достатньо високою селективністю індикаторної реакції на ПАК з ТМБ дозволили опрацювати нову методику визначення мікрограмових кількостей АХ у водних розчинах кінетичним методом тангенсів. Рівняння градуального графіку має вигляд $\text{tg}\alpha (\text{хв}^{-1}) = (9,75 \pm 0,66) \cdot 10^2 \text{ с}$, де с — молярна концентрація.