

новорожденных, а именно низкой скоростью выведения из организма и процессов активного транспорта из мозга ввиду незрелости гематоэнцефалического барьера. Большинство наркотических анальгетиков проходят через плацентарный барьер, оказывают угнетающее действие на дыхательный центр плода и вызывают асфиксию. Угнетение дыхания и, как следствие, развитие гипоксии и гиперкапнии вызывает расширение сосудов головного мозга и легких, что увеличивает опасность отека этих органов. Механизм формирования отека легких связан с гипоксическим увеличением проницаемости стенок капиллярного русла легких.

Возбуждение блуждающего нерва и прямое спазмогенное действие на гладкие мышцы приводит к брадикардии, повышению тонуса гладких мышц (особенно бронхов), а также сфинктеров ЖКТ, желчевыводящих путей, мочевого пузыря. При передозировке наркотические анальгетики повышают тонус сфинктеров мочевыводящих путей, оказывают влияние на гипофиз, вызывая увеличение секреции антидиуретического гормона, что способствует задержке мочи. В меньшей степени наркотические анальгетики влияют на другие гормоны гипофиза, за исключением адренотропного гормона. Увеличение выделения гистамина и угнетение дыхательного центра приводит к развитию бронхоспазма. Вследствие недостаточности дыхания и развития гипоксии возникает нарушение функции сердечно-сосудистой системы. Рвота при передозировке препаратов этой группы является следствием раздражения центральных структур рвотного центра и, в частности, хеморецепторов триггерной зоны продолговатого мозга. Тот факт, что при движении тошнота и рвота усиливаются, а в покое ослабевают, свидетельствует о влиянии на вестибулярный аппарат. Миоз — результат возбуждения глазодвигательного нерва, является диагностическим признаком передозировки наркотических анальгетиков. Стимулирующее действие наркотических анальгетиков на спинной мозг и гипоксия нервной ткани при передозировке могут вызывать судороги, особенно у детей. После передозировки морфина, преимущественно внутривенно, развивается артериальная гипотензия, что обусловлено освобождением гистамина и снижением тонуса симпатической нервной системы. Вследствие высвобождения гистамина морфин способен вызывать зуд (особенно часто в области носа) и крапивницу. Гипотермия связана с непосредственным угнетающим действием морфина на центр терморегуляции. При передозировке наркотических анальгетиков возможно также развитие злокачественной гипертермии.

## АНАЛИЗ МЕХАНИЗМА ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Дроговоз С.М., Кононенко А.В., Тимофеев М.  
*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков (Украина)*

Интоксикация противогистаминными препаратами занимает одно из ведущих мест среди лекарственных отравлений. Причиной отравлений является широкое применение этих препаратов в составе многих комбинированных лекарственных средств для лечения "простуды", ОРВИ и других заболеваний. С появлением на рынке многочисленных средств "от простуды" увеличилась и частота отравлений антигистаминными средствами, поскольку именно они определяют токсичность зарубежных "тройчаток" и "пятерчаток". Особой популярностью среди подростков пользуются комбинации антигистаминных препаратов, центральных холиноблокаторов и этанола, которые применяют с целью наркотического действия. Малая широта терапевтического действия антигистаминных препаратов делает возможным развитие интоксикации при увеличении их терапевтической дозы в 3-5 раз, а симптомы отравления могут быть отсрочены во времени из-за снижения скорости резорбции данных средств, так как они блокируют моторику ЖКТ.

Механизм интоксикации этой группы препаратов до этих пор еще не совсем ясен. В токсических дозах антигистаминные препараты нейротоксичны. Известно, что они вмешиваются в кинетику и эффекты многих медиаторов ЦНС. Н1-гистаминолитики, помимо блокирования Н1-рецепторов, вызывают противосеротониновый, холинолитический эффекты и усиливая активность дофамина.

Антигистаминные средства полностью блокируют Н1 и Н3 рецепторы. Астемизол -долгодействующий избирательный антагонист Н1-рецепторов, плохо проникает в центральную нервную систему, но блокирует в основном периферические рецепторы, связывая их на 3 сутки.

М-холинолитическое действие антигистаминных препаратов (в большей степени дифенгидрамина, хлоропирамина, прометазина и др.) сопровождается развитием ателектазов легких и пневмоний. делирий обусловлен центральным холинолитическим действием данных препаратов ("антихолинергический синдром").

При переходе в сопор и кому превалирует "адренотоксический" синдром: тахикардия, мидриаз, снижение АД, тяжелая мышечная атония. Эти симптомы — результат действия этих препаратов на вегетативные центры ЦНС.

Развитие гиперкинезов и судорог при отравлении дифенгидрамином происходит за счет на-

коплення глютаминового кон'югата (дифеніл-метоксиуксусної кислоти), котрий утворюється при біотрансформації дифенгідраміна. Можливо передположити, що цей кон'югат має вплив на розвиток судорожного синдрому.

Повищений рівень терфенадіна, астемізона або їх метаболіта деметиластемізона, блокує трансмембранний ток калію по механізмові, схожому на індукційну хінідином аритмію. Тому кардіотоксичний вплив їх пов'язано з специфічним хінідиноподібним ефектом, з негативним хронотропним впливом, зумовленим блокадою Н<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів (зміна атриовентрикулярної провідності) і Н<sub>2</sub>-рецепторів (звуження коронарних судин), негативним іотропним впливом.

Ципрогептадин має властивості антагоніста 5-HT<sub>2</sub>-рецепторів і є антагоністом Н<sub>1</sub>-рецепторів, тому він здатний виконувати антимускариновий вплив і блокувати кальцієві канали.

Знання цих механізмів токсичного впливу даних препаратів дозволяє більш цілеспрямовано вирішувати тактичні завдання фармакотерапії отруєння антигістамінними засобами.

#### **ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНОГО ЗАСОБУ ДИФЕНІНУ**

Багуля О.В.\*, Бондар В.С.

*Національний фармацевтичний університет,  
м. Харків, Україна*

Серед лікарських препаратів для лікування судом широко використовується дифенін (фенітоїн), який застосовується як у монотерапії, так і в комбінації з фенобарбіталом, сукцилепом, карбамазепіном та ін. Їх використання часто призводить до гострих отруєнь і тому хіміко-токсикологічне дослідження є актуальною проблемою.

До цього часу відсутні дані про комплексне дослідження дифеніну та інших проти судомних засобів при спільній присутності: методи ізолювання з біологічних об'єктів, виявлення та кількісне визначення з використанням сучасного обладнання та приладів.

Для експресних методів дослідження наявності протиепілептичних засобів у біологічних об'єктах нами запропоновано ряд хімічних методик (осадові, кольорові реакції з рядом загальноприйнятих реагентів) і розділення та ідентифікацію речовин за допомогою хроматографії у тонких шарах сорбенту (ТШХ). При цьому використано системи рухомих фаз, які рекомендовані Міжнародним комітетом з систематичного токсикологічного аналізу Міжнародної асоціації

судових токсикологів та комбінації органічних розчинників.

Хроматографування проводили на пластинках для ТШХ Сорбфіл, ВЕТШХ, Армсорб, Силуфол, а як проявники використовували УФ-світло, реактив Драгендорфа, бромтимоловий синій, 3% розчин оксиду заліза (III) з парами 25% розчину аміаку, пари йоду. Задовільне розділення спостерігалась у деяких системах, але найкраще розділення спостерігається при використанні рухомих фаз: (1) хлороформ-ацетон (8 : 2), (2) хлороформ-ацетон (6 : 4), (3) толуол-етанол-гексан (6 : 3 : 1) та пластинках Сорбфіл.

Так в системі 1 значення R<sub>f</sub> були: дифеніну — 0,45; фенобарбіталу — 0,57; сукцилепу — 0,64; карбамазепіну — 0,32; дибанку (як стандарту) — 0,36, а в системі 2 — 0,53; 0,64; 0,70; 0,47; 0,50 відповідно. Дифенін проявлявся 3% розчином оксиду заліза (III) з парами аміаку у вигляді рожевих плям на відміну від забарвлення інших об'єктів, що робить таке дослідження експресним і доказовим.

Раніше нами досліджено хроматографічну поведінку дифеніну методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). з використанням рухомої фази ацетонітрил-метанол-вода (25 : 25 : 50) і встановлено час утримування фенобарбіталу (5,5 хв.), дифенілу (8,2 хв.), клоназепаму (10,9 хв.).

Спільно з НВФ "Аналітика" (м. Харків) розроблена експресна методика по ідентифікації протисудомних засобів при спільній їх присутності за допомогою методу ВЕРХ. При цьому вдалося чітко розділити досліджувані засоби, встановити час утримування кожної речовини за допомогою підбору рухомої фази та температурного режиму колонки хроматографа.

Одночасно для дифеніну, крім ідентифікації, розроблено метод ВЕРХ кількісного визначення і встановлена залежність площі піка (S) від концентрації (C, мкг/мл).

Проведено попередні дослідження по виділенні дифенілу з біологічного матеріалу загальноприйнятими методами (водною, підкисленою кислотою щавлевою; водною, підкисленою кислотою сульфатною). Встановлено, що враховуючи фізико-хімічні властивості дифеніну, його таутомерні форми, незначну розчинність у водних розчинах кислот вдалося виділити 30-40% діючої речовини від загальної кількості, внесеної до біологічного матеріалу. При використанні води, підлученої розчином натрію гідроксиду до рН 9-10, дифенін в імідольній таутомерній формі було виділено у два рази більше, ніж кислотами (60-70%). Але цього недостатньо для практичного застосування і необхідна розробка індивідуальної методики ізолювання дифенілу з біологічних об'єктів.