

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра Фармакології і фармакогнозії

Альбом з дисципліни «Лікарська токсикологія»

Студента (ки) 5 курсу ___ групи
заочної форми навчання

20__ - 20__ навчальний рік

РОБОЧИЙ ЗОШИТ З ДИСЦИПЛІНИ «ЛІКАРСЬКА ТОКСИКОЛОГІЯ» / Методична розробка кафедри фармакології та фармакогнозії
Одеського національного медичного університету. – Одеса: ОНМедУ, 2020 – 48 с.

Укладачі:

д.мед.н., проф. Рожковський Я. В.,

к.б.н., в.о. доцента Приступа Б. В.

Рецензент: зав. кафедрою фармацевтичної хімії ОНМедУ, д.х.н., проф. Гельмбольдт В. О.

Розглянуто на засіданні кафедри 22.09.2020 Протокол № 2

Розглянуто на засіданні предметно-циклової методичної комісії по фармації 20.10. 2020 Протокол № 2

ЗМІСТ

ПОЯСНЮВАЛЬНА ЗАПИСКА	4
ПОНЯТТЯ ОСНОВНИХ ТЕРМІНІВ ЛІКАРСЬКОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ	5
Практична робота № 1. Токсикологічна характеристика наркотичних та ненаркотичних анальгетиків, нестероїдних протизапальних засобів та інгібіторів ЦНС	12
Практична робота № 2. Токсикологічна характеристика засобів, що пригнічують ЦНС та анестетиків	25
Практична робота № 3. Хіміко-токсикологічний аналіз лікарських речовин похідних 1,4-бензодіазепіну	34
ПЕРЕЛІК ТЕОРЕТИЧНИХ ПИТАНЬ З ЛІКАРСЬКОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ	45
РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА	47
ДЛЯ НОТАТКІВ	48

ПОЯСНЮВАЛЬНА ЗАПИСКА

З давніх-давен відома істина, що ліки не тільки лікують, але можуть і вбивати. Потенційно будь-який лікарський засіб має токсичність і при неправильному його використанні, а особливо у людей з підвищеною чутливістю, може викликати побічну або токсичну дію. Тому в даний час жодні ліки не дозволяється клінічне застосування до доклінічного вивчення його безпеки, відповідно до вимог державних органів, що регулюють вихід на ринок фармакологічних засобів. В Україні таким органом є Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», в США - "Управління харчових і лікарських засобів". Проте, число отруєнь ліками в світі неухильно зростає, чому сприяє безліч різних причин, в т.ч. потреба в прийомі великої кількості ліків, а також погано контрольований їх продаж, нестримна реклама та ін.

Лікарська токсикологія вивчає ефекти токсичних, в т.ч. смертельних доз лікарських засобів та шляхи їх детоксикації. Дана дисципліна, яка сформувалася в другій половині ХХ століття в рівній мірі може бути розділом як токсикології, так і фармакології. Це пов'язано з появою і впровадженням в клінічну практику великої кількості нових і сильнодіючих ліків. Таким чином, лікарська токсикологія - нова дисципліна, яка містить знання, що дозволяють проводити безпечну, ефективну і адекватну фармакотерапію.

Головні цілі лікарської токсикології - попередження, розпізнавання і лікування інтоксикацій, викликаних ліками, в тому числі віддалених шкідливих наслідків дії їх на людину і потомство.

Завдання лікарської токсикології:

1. Визначення комплексу токсикометричних параметрів, що характеризують ступінь токсичності і небезпеки виникнення і розвитку отруєнь в умовах одно- або багаторазового надходження ліків в організм.
2. Вивчення токсикодинамічних ефектів, що викликаються токсичними дозами ліків, в тому числі механізми їх токсичної дії.
3. Вивчення етапів токсикокінетики: всмоктування, розподіл по органах і тканинах, біотрансформація, екскреція ліків в токсичних дозах.
4. Пошук, вивчення і розробка протиотрут (антидотів) при отруєнні ліками.
5. Розробка методів екстраполяції даних, отриманих в токсикологічному експерименті, на людину.

ПОНЯТТЯ ОСНОВНИХ ТЕРМІНІВ ЛІКАРСЬКОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ

Токсикант - широке поняття, вживається не тільки для позначення речовин, які можуть негативно (токсично) діяти на організм, але провокують і інші форми токсичного процесу в організмі і в біологічних системах: клітин (цитотоксикант), популяцій (екотоксикантами).

Ксенобіотик - це чужорідна для організму людини і тварин речовина, в тому числі лікарський засіб.

Токсичність - основне поняття сучасної токсикології, що характеризує властивість (здатність) хімічних речовин викликати пошкодження або загибель клітин та організму в цілому.

Дія речовин (ліків), що викликає структурно-функціональні порушення в організмі або його загибель, називається **токсичною дією**. В основі механізму токсичної дії лежить взаємодія токсиканта з організмом на різних рівнях його організації (субмолекулярному, молекулярному, клітинному і т.д.).

Найважливішим елементом будь-якого токсикологічного дослідження є вивчення механізмів і закономірностей формування токсичного процесу, його якісних і кількісних характеристик, які визначаються, перш за все, будовою речовини і його дозою.

Єдиною формою прояву токсичного процесу є *інтоксикація*, особливості розвитку якої вивчаються на клітинному, органному, організмовому і популяційному рівнях. Характер токсичного процесу залежить від особливостей організму.

Токсичний процес на клітинному рівні проявляється:

- характером структурно-функціональних змін в клітці і її органелах;
- мутаціями (генотоксичність).

Дані про вивчення токсичної дії ліків на окремі органи і системи свідчать про органну токсичність препаратів: нейро-, гепато-, гемато-, нефротоксичності і т. д.

Інтоксикація на рівні цілісного організму проявляється:

- патологією хімічної етіології;
- транзиторними токсичними реакціями, тобто швидко і спонтанно проходять стани, що супроводжуються короткочасною втратою функції (явища роздратування очей, дихальних шляхів; седативно-гіпнотичні стани; психодислептичний стан і т. д.);

- аллобіозом - стійкими змінами реактивності організму на вплив фізичних, хімічних, біологічних факторів навколишнього середовища, а також на психічні та фізичні навантаження (алергія, імуносупресія, підвищена стомлюваність і т. д.);
- спеціальними віддаленими токсичними ефектами, що розвиваються лише у частини популяції і характеризуються тривалим прихованим періодом (канцерогенез, ембріотоксичність, порушення репродуктивної функції і т. д.).

Токсична дія речовин, що реєструється на популяційному і біогеоценологічному рівні, може бути позначена як *екотоксична*.

Глибоке розуміння різних форм проявів токсичності ліків лікарем, провізором, біологом, екологом, іншими фахівцями необхідно для:

- правильної організації доклінічного вивчення токсичності та ступеня небезпеки нових ліків і інтерпретації отриманих результатів;
- виявлення, профілактики і надання раціональної допомоги при несприятливих впливах токсикантів (ліків) на людину.

Токсичні процеси, які проявляються на рівні організму, можна віднести до однієї з наступних груп:

Процеси, що формуються за пороговим принципом

Причинно-наслідковий зв'язок між фактом дії ліків і розвитком токсичного процесу має незаперечний характер: при дії ліків в нетоксичних дозах токсичний процес не розвивається; при досягненні токсичної дози препарату процес формується. Залежність "доза-ефект" простежується на рівні кожного окремого організму. При цьому доза препарату пропорційна токсичному процесу. До цієї групи належать: інтоксикації, транзиторні токсичні реакції, деякі аллобіотичні стани.

Процеси, що розвиваються за безпороговим принципом

Причинно-наслідкові зв'язки між фактом дії ліків і розвитком токсичного процесу носять імовірнісний характер. Так, ймовірність формування біологічного ефекту зберігається при дії на організм навіть однієї молекули токсиканта. Разом з тим, у окремих організмах процес може і не розпочатись, незважаючи на значне збільшення дози ліків (близькі до смертельних). Дозова залежність вираженості шкідливої дії, як правило, простежується на рівні популяції. Іншими словами, чим більше доза, тим у більшій частині особин реєструється біологічний, в т.ч. токсичний ефект. До таких токсичних процесів відносять: деякі аллобіотичні стани, спеціальні токсичні процеси (канцерогенез, тератогенез, порушення репродуктивної функції і т.д.).

З усіх форм прояву токсичного процесу найбільш вивченим є інтоксикація (отруєння). Механізми формування та особливості клінічного перебігу інтоксикацій залежать від хімічної будови отрут (ліків) і величин їх доз, умов взаємодії з організмом.

Однак можна виділити деякі загальні характеристики цієї форми токсичного процесу.

1. В залежності від дози, тривалості взаємодії ліків і організму інтоксикації можуть бути гострими, підгострими і хронічними.

Гостра інтоксикація розвивається в результаті одноразового або повторного надходження ліків в організм у великих дозах протягом обмеженого періоду часу (як правило, протягом доби).

Підгостра інтоксикація розвивається в результаті безперервного або переривається в часі (інтермітуюча) дія тривалістю до 90 діб.

Хронічна інтоксикація розвивається в результаті тривалої (іноді роками) дії токсиканту.

2. Протягом будь інтоксикації можна виділити чотири основні періоди: період контакту з ліками, прихований (латентний) період, період розпалу (маніфестації) захворювання, результат (одужання або смерть). Іноді виділяють період ускладнень. Виразність і тривалість кожного з періодів залежить від виду і властивостей ліків, що викликали інтоксикацію, їх дози і умов взаємодії з організмом.

3. В залежності від локалізації патологічного процесу токсичний процес може бути місцевим і загальним.

Місцевим називається патологічний процес, який розвивається безпосередньо на місці аплікації отрути. Можливе місцеве ураження токсикантом очей, ділянок шкіри, дихальних шляхів і легень, різних областей ШКТ. Місцева токсична дія може проявлятися альтерацією тканин (формування запально-некротичних змін - дія кислот і лугів на шкірні покриви, на очі, слизові ШКТ, легені і т. д.) І функціональними реакціями (без морфологічних змін - звуження зіниці при дії антихолінестеразних засобів) .

Загальним називається патологічний процес, при якому залучається багато органів і систем організму, в тому числі віддалені від місця аплікації токсиканти.

Лікарські засоби, до яких поріг чутливості того чи іншого органу або системи значно нижче, ніж інших органів, позначають як вибірково діючі. У зв'язку з цим використовують такі терміни як: нейротоксиканти (наприклад, психотропні), нефротоксиканти (наприклад, солі ртуті), гепатотоксиканти (наприклад, чотирихлористий вуглець), гематотоксиканти, пульмонотоксиканти і т. д. У ряді випадків інтоксикація носить змішаний (як місцевий, так і загальний) характер.

4. В залежності від інтенсивності впливу токсиканту (яка формується дозо-тимчасовими характеристиками) інтоксикація може бути *важкого, середнього та легкого* ступеня тяжкості.

Важка інтоксикація - загрожує життю екстремальним станом. Крайня форма важкої інтоксикації - смертельне отруєння.

Інтоксикація середнього ступеня тяжкості - стан, що характеризується тривалим перебігом, розвитком ускладнень, необоротним пошкодженням органів і систем, що приводить, як правило, до інвалідизації.

Легка інтоксикація закінчується повним одужанням протягом декількох діб.

Транзиторні токсичні реакції найбільш часто розвиваються внаслідок подразнюючої та седативно-гіпнотичної дії токсикантів. Наприклад, явища подразнення слизової дихальних шляхів, очей, шкіри відзначається при гострій дії альдегідами, кетонами, галогенами і т.д. Ці стани зазвичай суб'єктивно важко сприймаються постраждалими, порушують їх працездатність.

Збільшення дози токсиканту призводить до збільшення токсичної реакції і трансформації в отруєння: сп'яніння переростає в кому; явище роздратування - в системну запальну реакцію, генералізований запальний процес і т.д. Разом з тим, токсичні реакції можуть загрозувати життю потерпілого, так і не трансформувались у хворобу (рефлекторна смерть від зупинки серця і дихання при інгаляції аміаку в високих концентраціях).

Середньолетальна доза (ЛД₅₀) - доза, що викликає загибель 50% піддослідних тварин. На її значення впливають особливості токсикокінетики (всмоктування, розподілу, біотрансформації, виведення) і токсикодинаміки токсиканта (особливості взаємодії з біомішенями і формування токсичного процесу).

Функціонально-морфологічні відмінності між організмами, що знаходяться в різних періодах розвитку

I. Відмінності між неонатальним періодом і зрілим віком

Абсорбція в шлунково-кишковому тракті. Швидкість всмоктування чужорідних сполук в неонатальному періоді вище, а швидкість евакуації вмісту шлунку нижче, ніж у дорослих.

Розподіл. У дітей неонатального віку щодо дорослих більш високе співвідношення обсягів екстрацелюлярної / інтрацелюлярної рідини, але більш низький вміст жирової тканини. Знижена здатність білків плазми крові зв'язувати ксенобіотики. Підвищено проникність гематоенцефалічного і ликворного бар'єрів. Більш висока відносна маса мозку і печінки.

Біотрансформація. Маса гладкого ЕПР в гепатоцитах в постнатальному періоді зростає.

Біотрансформація чужорідних сполук в цілому низька, в постнатальному періоді зростає. Здатність до індукції ферментів у новонароджених вище, ніж у дорослих.

Екскреція. Співвідношення маси нирки до тіла у новонароджених в два рази вище, ніж у дорослих, але число і розміри ниркових клубочків у новонароджених нижче. Фільтраційна здатність невисока, в постнатальному періоді підвищена. Канальцева секреція редукована; поступово підвищується в процесі дозрівання. Швидкість реабсорбції у дітей вище, але секреція жовчі обмежена в порівнянні зі зрілим віком.

II. Відмінності між періодом зрілості і старості

Абсорбція в шлунково-кишковому тракті: поступове зниження з віком числа резорбуючих клітин і підвищення рН вмісту шлунка. Зниження моторики шлунково-кишкового тракту і інтенсивності обміну в слизовій тонкій кишці в літньому віці.

Розподіл: зменшення кількості води в організмі, але збільшення кількості жирової тканини в старості. Ослаблення кровотоку в тканинах, зниження проникності гістогематичних бар'єрів і зв'язуючі здібності білків крові.

Біотрансформація. Часткове зниження метаболічної активності печінки у осіб похилого віку.

Екскреція. У старості незначне зниження ниркової екскреції. Надлишкова маса тіла, як правило, є наслідком надмірного накопичення жирової тканини. Ліки у людини з надмірною жировою тканиною проявляють меншу активність. Ожиріння нерідко супроводжується порушенням функцій печінки, тому у огрядних людей характер токсичної дії деяких ліків, що метаболізуються переважно в печінці, може істотно змінюватися.

Під час вагітності змінюється багато параметрів організму: маса тіла, співвідношення обсягів інтра- і екстрацелюлярної рідини, кількість жирової тканини, швидкість евакуації шлункового вмісту, концентрація білків плазми крові, відносний обсяг серця, кровопостачання нирок, інтенсивність фільтрації і т.д. Все це природно призводить до значної зміни чутливості вагітних до токсикантів. До

того ж змінений гормональний фон позначається на активності ензимів, що беруть участь у метаболізмі ліків. У більшості випадків практично неможливо передбачити, як зміниться токсичність речовини при вагітності.

Місце проникнення токсиканта в організм обумовлює особливості його дії. Більшість ліків вводять через рот, і вони починають всмоктуватися переважно в кишечнику, далі проникають в кров і через систему ворітної вени в печінку, де частково знешкоджуються. Проникаючи через дихальні шляхи, токсиканти надходять безпосередньо в кров, викликаючи значно більший і швидкий токсичний ефект, ніж при введенні орально. Через неушкоджену шкіру можуть проникати препарати, розчинні в жирах. Ще більш швидкий ефект проявляють токсиканти при введенні безпосередньо в кров. Введення в пряму кишку теж призводить до швидкого їх всмоктування. Через гемороїдальні вени ліки, минаючи печінку, потрапляють у велике коло кровообігу.

Токсичні ефекти ліків - це реакції, обумовлені абсолютним, або відносим передозуванням, прискореним насиченням молекулами препарату організму, а також недостатнім функціонуванням органів виділення або порушенням процесів знешкодження в організмі.

В даний час запропоновано групувати побічну і токсичну дію ліків за системним принципом:

1. **Поліорганні порушення** (анафілаксія, ангіоневротичний набряк, васкуліт, злаякісна гіпертермія, сироваткова хвороба та ін.).
2. **Ендокринні порушення** (синдром, подібний з хворобою Аддісона, галакторея, гінекомастія, порушення еякуляції, надниркових залоз та ін.).
3. **Порушення обміну речовин** (гіпербілірубінемія, електролітні порушення, метаболічний ацидоз та ін.).
4. **Ураження шкіри** (алопеція, контактний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла та ін.).
5. **Гематологічні порушення** (агранулоцитоз, еозинофілія, тромбоцитопенія, порушення згортання крові та ін.).
6. **Серцево-судинні порушення** (стенокардія, аритмія, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія та ін.).
7. **Порушення функцій дихальної системи** (бронхоспазм, кашель, набряк легень, набряк слизової оболонки носа, пригнічення дихання та ін.).
8. **Шлунково-кишкові розлади** (виразки шлунку і кишечника, токсичне ураження печінки, панкреатит, шлунково-кишкова кровотеча та ін.).
9. **Ураження нирок і сечовидільної системи** (інтерстиціальний нефрит, кристалурія, нефротичний синдром та ін.).

10. **Неврологічні порушення** (інсульт геморагічний та ішемічний), синдром псевдопухлини головного мозку, екстрапірамідні розлади та ін.).
11. **Порушення зору** (порушення сприйняття кольору, набряк рогівки, помутніння рогівки, неврит зорового нерву, ретинопатія та ін.).
12. **Порушення слуху** (вестибулярні порушення, глухота та ін.).
13. **Патологія опорно-рухового апарату** (остеопороз, остеомалія, рабдоміоліз та ін.).
14. **Психічні розлади** (делірій, сплутаність свідомості, депресія, сонливість, галюцинації, шизофреноподібні реакції та ін.).

ТОКСИКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НАРКОТИЧНИХ ТА НЕНАРКОТИЧНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ, НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ТА ІНГІБІТОРІВ ЦНС

План роботи:

1. Токсикологічна характеристика наркотичних анальгетиків (НА) та ненаркотичних анальгетиків (ННА).
2. Токсикологічна характеристика нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).
3. Токсикологічна характеристика нейролептиків.
4. Токсикологічна характеристика транквілізаторів.

Токсикологічна характеристика наркотичних анальгетиків (НА) та ненаркотичних анальгетиків (ННА)

Класифікація наркотичних та ненаркотичних анальгетиків

Наркотичні анальгетики (НА)

- 1) _____
- 2) _____

Ненаркотичні анальгетики (ННА)

- 1) _____
- 2) _____
- 3) _____

Фармакологічна дія (медичне застосування)

Опій і опіати широко використовуються в медицині як:

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

Фармакологічна дія, довгострокові ефекти

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

Симптоми морфінізму

Токсикодинаміка НА та ННА

Морфін _____

Парацетамол _____

Анальгін

Легка форма _____

Важка форма _____

Механізм токсичної дії НА та ННА

Наркотичні анальгетики _____

Ненаркотичні анальгетики _____

Таблиця 1

Засоби лікування гострих отруєнь НА та ННА

Препарат	Антидотна терапія	Заходи по видаленню токсиканта з ШКТ	Заходи по видаленню токсиканта, який всмоктався в кров'яне русло
Морфін			
Парацетамол			
Анальгін			

Перша допомога при отруєнні наркотичними анальгетиками

- 1) _____
- 2) _____
- 3) _____
- 4) _____
- 5) _____

Таблиця 2

Антидотна терапія

Препарат	Фармакологічна дія
НАЛОКСОН	
НАЛТРЕКСОН	

Метадонова терапія

Метадон _____

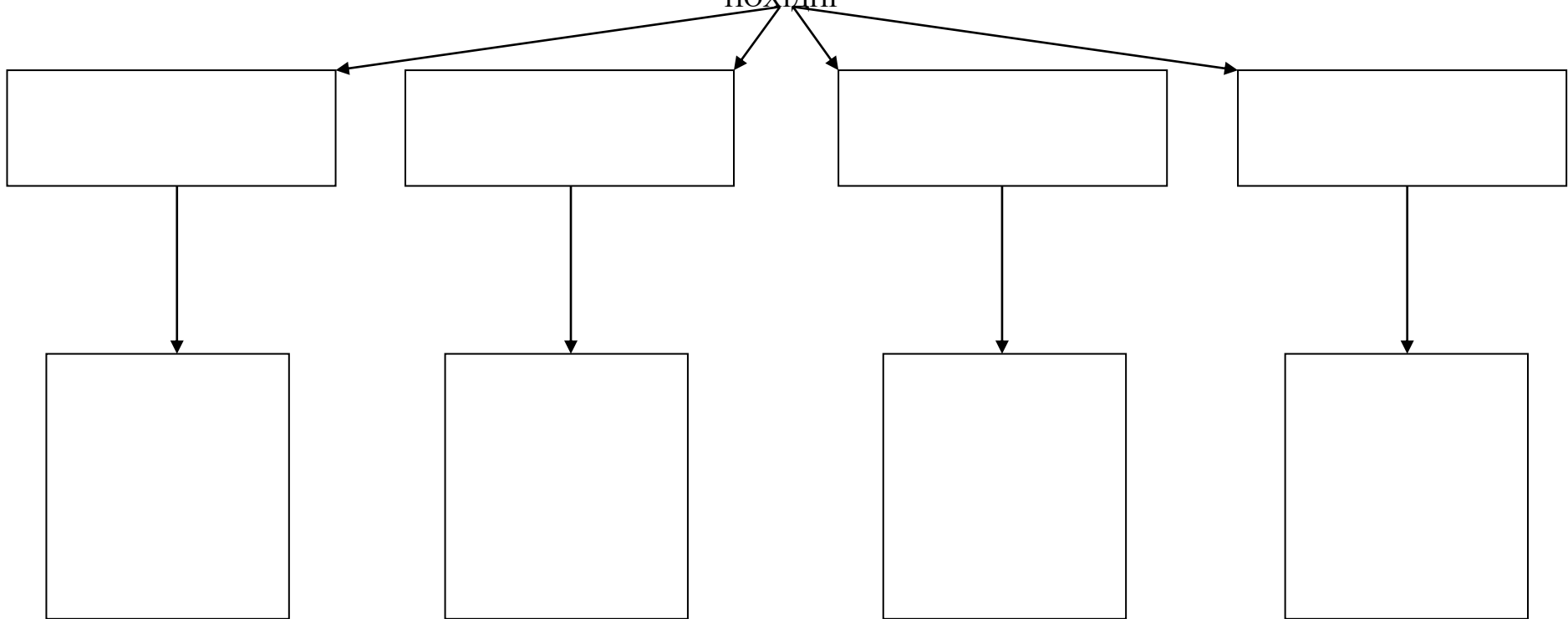
структурна формула

Токсикологічна характеристика нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ)

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)

Класифікація нестероїдних протизапальних засобів

ПОХІДНІ



Застосування саліцилової кислоти та її похідних

Токсична дія саліцилатів

- _____
- _____
- _____
- _____

Смертельна доза для дітей _____ для дорослих - _____ .

Токсикодинаміка та механізм токсичної дії НПЗЗ

Токсикодинаміка:

1 _____
2 _____
3 _____
4 _____
5 _____

Таблиця 3

Особливості гострого отруєння та хронічної інтоксикації саліцилатами

Гостра	Хронічна
Рекомендації:	Рекомендації:

Токсикодинаміка та механізм токсичної дії НПЗЗ

Фактори, що підвищують та знижують токсичність НПЗЗ

Фактори, що підвищують токсичність НПЗЗ: _____

Фактори, що знижують токсичність НПЗЗ _____

Токсикологічна характеристика нейролептиків

Антипсихотичні препарати (нейролептики): _____

Класифікація нейролептиків

Типові: _____

Атипові: _____

Класифікація нейролептиків

За особливостями впливу антипсихотичних препаратів на ЦНС їх поділяють на:

Седативні - _____

Інцизивні - _____

Дезінгібуючі - _____

Атипові - _____

В середньому токсичні концентрації в крові _____; смертельні – _____.

Таблиця 4

Токсикодинаміка нейролептиків

Системи органів	Вид інтоксикації	
	Гостра	Хронічна
ЦНС		
ШКТ		
Шкіряні покриви та слизові оболонки		
Органи зору		
Серцево-судинна система		
Ендокринна система		

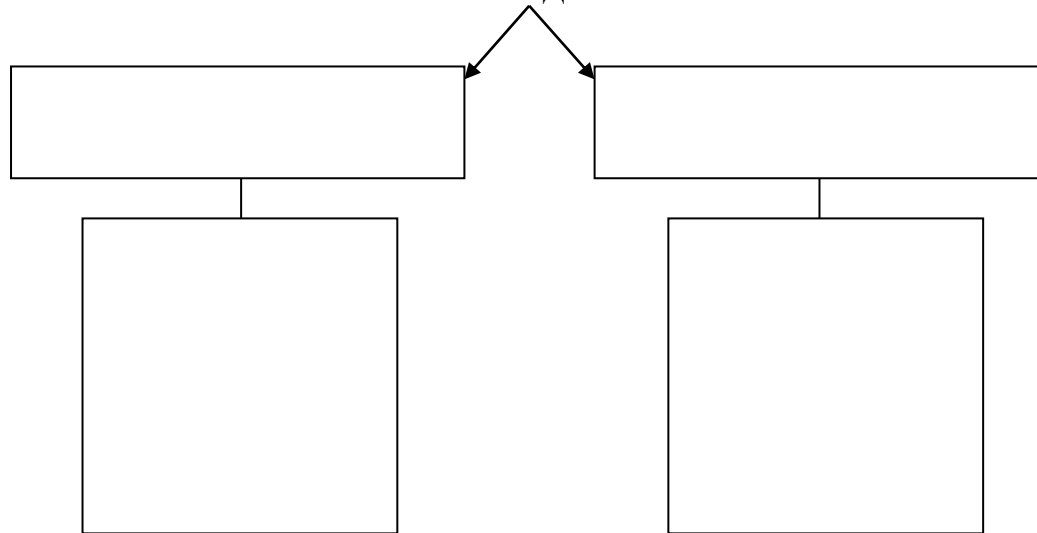
Механізм токсичної дії нейролептиків

Токсикологічна характеристика транквілізаторів

Анксиолітики (транквілізатори): _____

Класифікація транквілізаторів

ПОХІДНІ



Класифікація транквілізаторів

За тривалістю дії _____

За фармакодинамічною ознакою _____

За фармакокінетичним принципом _____

За вираженістю седативного ефекту _____

Середня летальна доза бензодіазепінових анксиолітиків _____; токсична концентрація в крові – _____; смертельна – _____.

Токсикодинаміка та механізм токсичної дії транквілізаторів

Стадії гострої інтоксикації транквілізаторами:

I стадія - _____

II стадія - _____

III стадія - _____

Токсикодинаміка та механізм токсичної дії транквілізаторів

Механізм токсичної дії _____

Таблиця 5

Засоби лікування гострих отруєнь нейролептиками та транквілізаторами

Нейролептики	Транквілізатори

Самостійна робота

З використанням довідникової літератури, наукових та фахових видань дати токсикологічну характеристику наступним групам ліків: наркотичні анальгетики природного та синтетичного походження (морфін, кодеїн, фентаніл, бупренофін, трамадол); ненаркотичні анальгетики (парацетамол, метамізол натрію); нестероїдні протизапальні засоби (похідні саліцилової кислоти (АСК), піразолону (фенілбутазон), індолацетатної (індометацин), фенілпропіонової (ібупрофен) та фенілацетатної* (диклофенак) кислоти). Матеріал узагальнити у вигляді таблиці 6

Таблиця 6

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

Питання для контролю засвоєння теми

1. Токсикологія, її розділи та задачі.
2. Предмет, мета та задачі лікарської токсикології. Основні терміни лікарської токсикології.
3. Класифікація токсичних ефектів ліків.
4. Назвіть основні методи детоксикації організму при інтоксикації лікарськими засобами.
5. Наркотичні анальгетики (НА). Наведіть основні групи препаратів. Механізм токсичної дії. Токсикодинаміка отруєнь зазначеними препаратами.
6. Лікування гострих отруєнь наркотичними анальгетиками (антидотна терапія, заходи медичної допомоги).
7. Наведіть фактори, які підвищують та знижують токсичність наркотичних анальгетиків.
8. Поняття про наркоманію, морфінізм та абстинентний синдром.
9. 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.
10. Механізм токсичної дії та симптоми гострих отруєнь ненаркотичними анальгетиками з периферичною дією (метамізол натрію, пенталгін, цитрамон).
11. Механізм токсичної дії та симптоми гострих отруєнь ненаркотичними анальгетиками з групи спазмоанальгетиків (баралгетас, спазмалгон Нео).
12. Лікування гострих отруєнь ненаркотичними анальгетиками.
13. Фактори, які підвищують та знижують токсичність ненаркотичних анальгетиків.
14. Нестероїдні протизапальні засоби. Наведіть основні групи препаратів. Загальні симптоми гострих отруєнь нестероїдними протизапальними засобами.
15. Токсикологічна характеристика нестероїдних протизапальних засобів похідних саліцилової кислоти: ацетилсаліцилова кислота, ацетилсаліцилат лізину. Механізм токсичної дії. Токсикодинаміка.
16. Механізм токсичної дії та симптоми гострих отруєнь нестероїдними протизапальними засобами – похідними піразолону (фенілбутазон), індолацетатної кислоти (індометацин).
17. Токсикологічна характеристика нестероїдних протизапальних засобів – похідних фенілпропіонової та фенілацетатної кислоти: кетопрофен, ібупрофен, диклофенак натрію. Механізм токсичної дії. Токсикодинаміка.
18. Заходи медичної допомоги при лікуванні гострих отруєнь нестероїдними протизапальними засобами.
19. Наведіть фактори, які підвищують та знижують токсичність нестероїдних протизапальних засобів.

Дата заповнення « ___ » _____ Підпис викладача _____

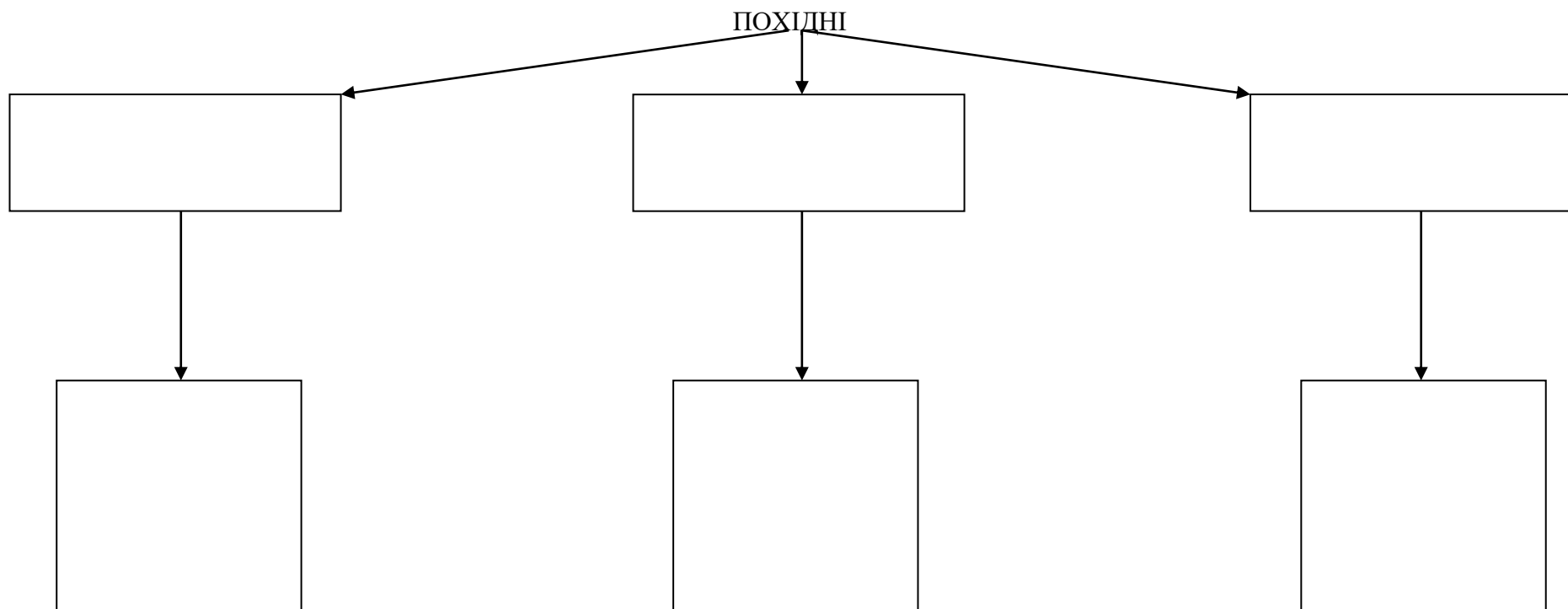
ТОКСИКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАСОБІВ, ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ ЦНС ТА АНЕСТЕТИКІВ.

План роботи:

1. Токсикологічна характеристика снодійних засобів.
2. Токсикологічна характеристика седативних засобів.
3. Токсикологічна характеристика місцевоанестезуючих засобів.

Токсикологічна характеристика снодійних засобів

Гіпнотики – _____



Лікарські речовини – похідні барбітурової кислоти

Загальна формула	Назва речовини	R ₂	Токсичні дози	Смертельні дози
	Барбітал (5,5-діетилбарбітурова кислота)			
	Фенобарбітал (5-етил-5-фенілбарбітурова кислота)			
	Барбаміл (5-етил-5-ізоаміл-барбітурат натрію)			
	Етамінал натрію (5-етил-5-метилбутилбарбітурат натрію)			

Застосування барбітуратів в медичній практиці

За тривалістю сну, викликаного барбітуратами, їх поділяють на групи

Тривалої дії _____; Середньої дії _____; Короткої дії _____.

Барбітал (веронал) _____
Фенобарбітал (люмінал) _____
Етамінал-натрій (нембутал, пентал) _____
Барбаміл (амітал-натрій) _____

В якості антидота при отруєнні барбітуратами вводять функціональний антагоніст барбітуратів – аналептик, збуджуючий ЦНС – Бемегрид, який зменшує токсичність барбітуратів, знімає пригнічення дихання та кровообігу.

Таблиця 8

Ступені отруєння гіпнотиками

Отруєння легкого ступеня	
Отруєння середнього та важкого ступеня	
Отруєння смертельного ступеня	

Фактори, що впливають на токсичність гіпнотиків

Фактори, що підвищують токсичність гіпнотиків	Фактори, що знижують токсичність гіпнотиків

Токсикологічна характеристика седативних засобівСедативні засоби _____

Седативні засоби рослинного походження _____

Седативні засоби (броміди та комбіновані) _____

Токсикодинаміка та механізм токсичної дії седативних засобів

Токсикодинаміка: _____

Механізм токсичної дії _____

Таблиця 11

Фактори, що впливають на токсичність седативних засобів

Фактори, що підвищують токсичність седативних засобів	Фактори, що знижують токсичність седативних засобів

Токсикологічна характеристика місцевоанестезуючих засобів

Місцеві анестетики _____

Синтетичні препарати:

1 - _____

2 - _____

3 - _____

Природного походження: _____

Токсикодинаміка місцевоанестезуючих препаратів

Фактори, що впливають на токсичність місцевих анестетиків

Фактори, які підвищують токсичність: _____

Фактори, які знижують токсичність: _____

Самостійна робота

З використанням довідникової літератури, наукових та фахових видань дати токсикологічну характеристику наступним групам ліків: снодійні засоби (барбітурати), нейролептики (похідні фенотіазину (хлорпромазин), бутирофенону (галоперидол)), транквілізатори (похідні 1,4-бензодіазепіну), трициклічні антидепресанти, місцевоанестезуючі засоби (природного походження (кокаїну г/х), синтетичного походження (бензокаїн, прокаїну г/х, лідокаїн, павестезин, ультракаїн). Матеріал узагальнити у вигляді таблиці (див. табл. 12).

Таблиця 12

Токсикологічна характеристика лікарських речовин окремих фармакологічних груп

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

Питання для контролю засвоєння теми:

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 отруень нейролептиками.
2. Лікування гострих отруень 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 отруень в залежності від ступеню інтоксикації.
5. Лікування гострих отруень 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. Місцевоанестезуючі засоби. Наведіть основні групи препаратів (синтетичні та природного походження). Симптоми гострих отруень місцевими анестетиками.
15. Наведіть фактори, які підвищують та знижують токсичність місцево-анестезуючих засобів.
16. Лікування гострих отруень місцевоанестезуючими препаратами. Заходи медичної допомоги.

Дата заповнення «__» _____ Підпис викладача _____

ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН ПОХІДНИХ 1,4-БЕНЗОДІАЗЕПІНУ

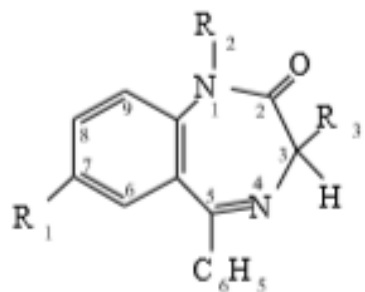
План роботи

1. Хіміко-токсикологічний аналіз лікарських речовин – похідних 1,4-бенздіазепіну.

Хіміко-токсикологічний аналіз лікарських речовин – похідних 1,4-бенздіазепіну.

Похідні 1,4-бензодіазепіну:

Загальна формула



Застосування в медицині:

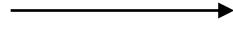
Діазепам (сибазон)

Нітразепам (радедорм)

Оксазепам (тазепам)

Хлордіазепоксид (хлосепід)
структурна формула

б) N-дезалкілування



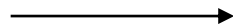
в) відновлення



г) Гідроліз – розрив азеінового циклу



д) Утворення глюкуронідів



ХТА похідних 1,4-бензодіазепіну

Об'єкти дослідження: _____

Дослідження біологічного матеріалу на присутність похідних 1,4 бензодіазепіну та їх метаболітів виконується за **двома напрямками**:

I напрям _____

II напрям _____

Основні етапи ізолювання похідних 1,4-бензодіазепіну

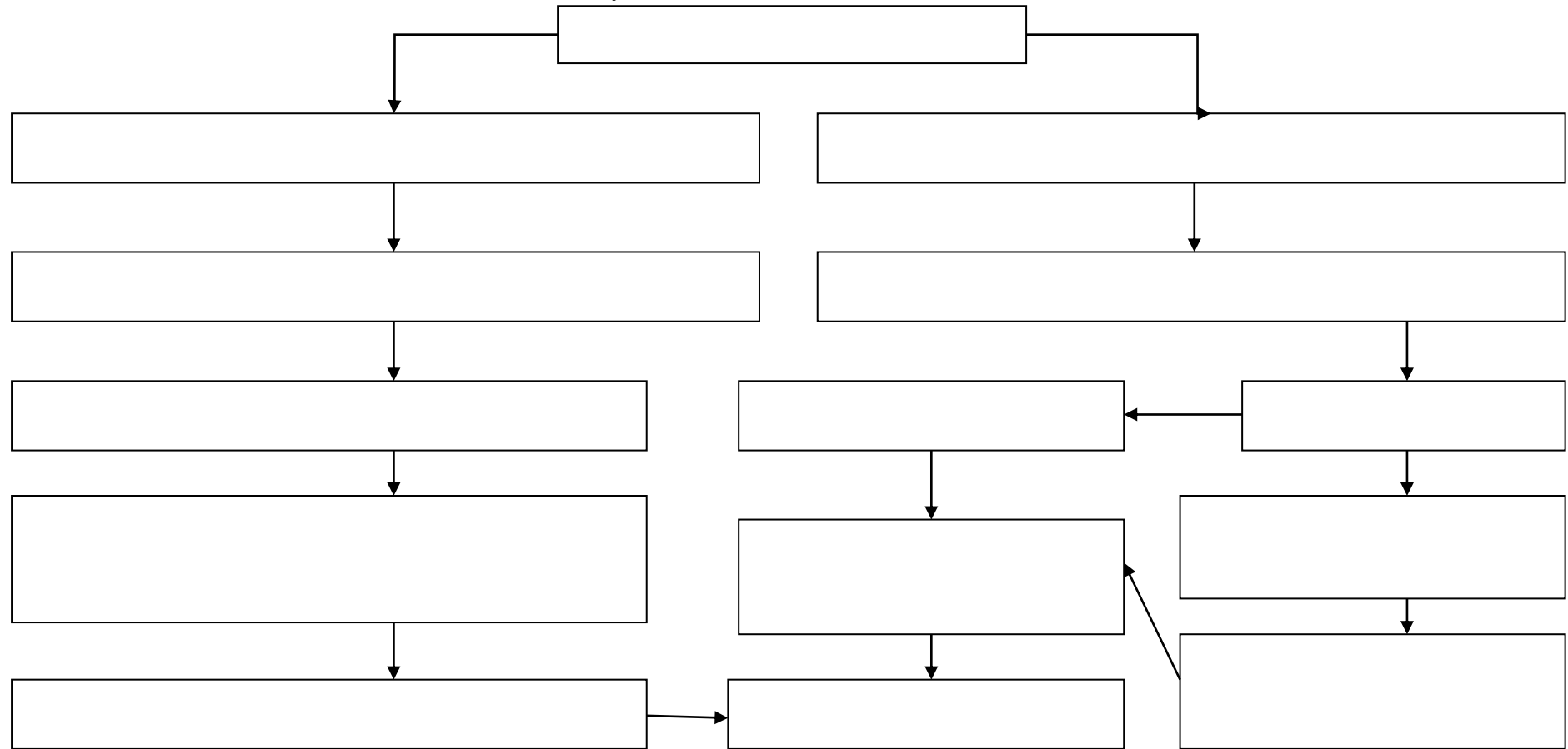
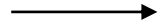


Схема кислотного гідролізу похідних 1,4-бензодіазепіну

хлордіазепоксид



оксазепам



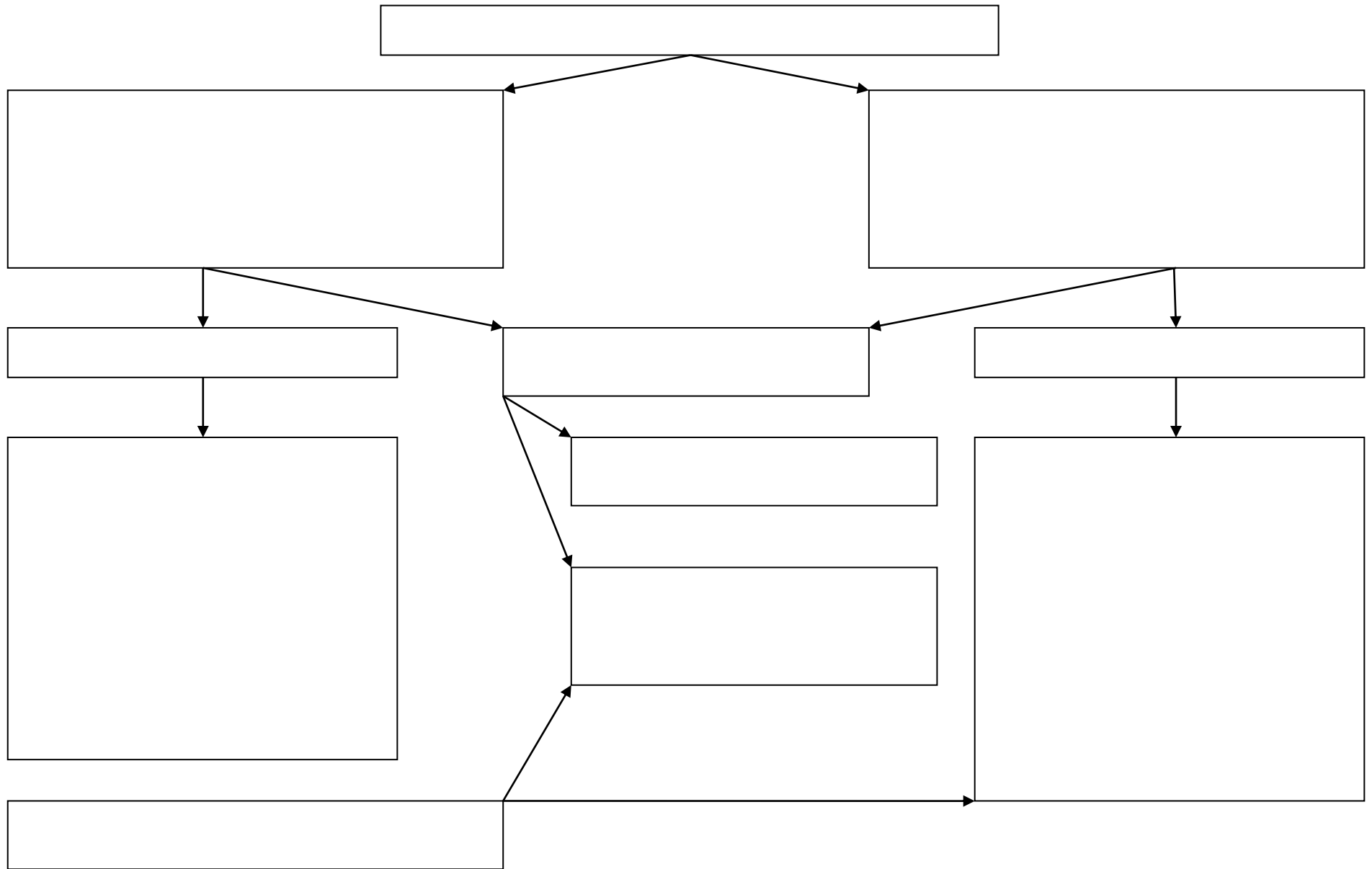
нігразепам



діазепам



Хіміко-токсикологічний аналіз екстрактів на похідні 1,4-бензодіазепіну



Аналіз екстрактів на нативні речовини та амінобензофенони

Підтверджуючі дослідження з елюатами

Реакції забарвлення

Кількісне визначення за продуктами гідролізу амінобензофенонами

Самостійна робота

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

Таблиця 13

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

Питання для контролю засвоєння теми:

1. Наведіть загальну формулу препаратів ряду 1,4-бензодіазепіну, виділіть фрагменти молекули, які можна використовувати для аналітичних цілей.
2. Фізико-хімічні властивості похідних 1,4-бензодіазепіну. Наведіть загальну формулу зазначеної групи лікарської речовини.
3. Перетворення, яким піддається в організмі похідні 1,4-бензодіазепіну. Яке значення має знання шляхів метаболізму зазначеної речовини для проведення судово-токсикологічного аналізу?
4. Симптоми інтоксикації, перша допомога, методи детоксикації при отруєннях похідними 1,4-бензодіазепіну.
5. Основні етапи ізолювання похідних 1,4-бензодіазепіну за методом Б.М. Ізотова.
6. Виявлення похідних 1,4-бензодіазепіну та їх метаболітів в екстрактах із біологічного матеріалу. Наведіть хімізм реакцій.
7. Використання УФ-спектроскопії в хіміко-токсикологічному аналізі похідних 1,4-бензодіазепіну.
8. Використання методу хроматографії в тонкому шарі сорбенту в судово-токсикологічному аналізі похідних 1,4-бензодіазепіну.

Дата заповнення « ____ » _____ Підпис викладача _____

ПЕРЕЛІК ТЕОРЕТИЧНИХ ПИТАНЬ

1. Предмет та завдання лікарської токсикології. Цілі лікарської токсикології.
2. Шляхи надходження лікарських речовин до організму людини. Особливості дії лікарських засобів.
3. Токсикодинаміка та токсикокінетика лікарських речовин. Поняття про токсичний процес. Види дії лікарських засобів на організм.
4. Вплив фізико-хімічних властивостей лікарських речовин на їх терапевтичну дію.
5. Алкалоїди опію. Особливості дії та застосування в медицині.
6. Морфін. Токсикодинаміка та токсикокінетика. Застосування і побічні ефекти.
7. Опіати та опіюїди. Особливості фармакологічної дії. Побічні ефекти.
8. Гостре і хронічне отруєння морфіном. Заходи допомоги.
9. Токсикологічні аспекти деяких засобів для наркозу (фенциклідин та кетамін). Токсикодинаміка та токсикокінетика.
10. Токсикологічна характеристика нестероїдних протизапальних засобів. Методи лікування гострих отруєнь вказаними препаратами.
11. Токсикологічна характеристика глюкокортикостероїдів.
12. Снодійні засоби. Токсикодинаміка та токсикокінетика.
13. Барбітурати. Токсикологічна характеристика та заходи першої допомоги при гострих та хронічних отруєннях.
14. Зопіклон. Токсикологічна характеристика. Лікування гострих отруєнь вказаним препаратом.
15. Седативні засоби. Особливості токсикодинаміки та токсикокінетики.
16. Нейролептичні засоби. Особливості токсикодинаміки та токсикокінетики похідних фенотіазину. Заходи першої допомоги при отруєннях.
17. Токсикологічна характеристика транквілізаторів. Токсикодинаміка та токсикокінетика похідних бензодіазепіну. Специфічна антидотна терапія при отруєннях.
18. Протиепілептичні засоби. Токсикологічна характеристика карбамазепіну. Токсикодинаміка та токсикокінетика.
19. Антидепресанти. Класифікація (ТЦА, інгібітори МАО, СІЗЗС). Токсикологічна характеристика.

20. Психостимулятори (амфетаміни, кофеїн). Токсична дія, клінічні прояви гострих отруєнь та їх лікування
21. Токсикологічна характеристика антигіпертензивних засобів (адреноміетики, симпатолітики, β -адреноблокатори). Лікування отруєнь антигіпертензивними препаратами. Антидотна терапія при отруєннях клонідином.
22. Серцеві глікозиди. Токсична дія серцевих глікозидів. Кардіальні та екстракардіальні порушення. Лікування отруєнь серцевими глікозидами. Фактори, які підвищують токсичність цих лікарських засобів.
23. Хіміотерапевтичні засоби. Макроліди. Особливості токсикодинаміки та токсикокінетики.
24. Токсикологічна характеристика сульфаніламідних препаратів та їх класифікація. Механізм і спектр антимікробної дії.
25. Пеніциліни. Токсикологічна характеристика препаратів. Лікування ускладнень терапії пеніцилінами.
26. Токсикологічна характеристика тетрациклінів. Механізм дії та побічні ефекти.
27. Токсикологічна характеристика цефалоспоринів. Механізм дії та побічні ефекти.
28. Токсикологічна характеристика макролідів. Механізм дії та побічні ефекти.
29. Протитуберкульозні засоби та їх класифікація. Токсикодинаміка та токсикокінетика протитуберкульозних засобів.
30. Токсикологічна характеристика антибластомних препаратів. Лікування ускладнень терапії антибластомного препарату.
31. Місцеві анестетики. Особливості токсикодинаміки та токсикокінетики місцевих анестетиків.
32. Токсикологічна характеристика кокаїну. Клінічна картина та лікування отруєнь.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА:

Основна

1. Аналітична токсикологія : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / С. В. Баюрка [та ін] – Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2017.– 384 с.
2. Лекарственная токсикология / под ред. проф. С. М. Дроговоз, проф. В. Д. Лукьянчука, проф. Б. С. Шеймана. – Х. : Титул, 2015. – 592 с.
3. Дроговоз, С. М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту : підручник-довідник / С. М. Дроговоз – Х. : Видавничий центр «ХАІ», 2006. – 480 с.
4. Крамаренко, В. Ф. Токсикологічна хімія / В. Ф. Крамаренко. – К. : Вища шк., 1995. – 423 с.
5. Лужников, Е. А. Клиническая токсикология: учебник, 4-е изд., перераб. и доп. / Е. А. Лужников, Г. Н. Суходолова – М. : ООО «Медицинское информационное агенство», 2008. – 576 с.
6. Основи токсикології: Консп. лекцій для студ. фармац. вузів III–IV рів. акред. зі спец. «Технологія фармацевтичних препаратів» / В. С. Бондар, О. О. Маміна., В. І. Степаненко та ін. – Х. : Вид-во НФаУ, 2002. – 128 с.

Додаткова

7. Вергейчик, Т. Х. Токсикологическая химия / Т. Х. Вергейчик. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 400 с.
8. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : ООО «Издательство Новая Волна», 2006. – 1206 с.
9. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие / под. ред. проф. Н. И. Калетиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1016 с.
10. Токсикологическая химия: учебник для вузов / Т.В. Плетенева, Е.М. Саломатин, А.В. Сыроежкин и др. –М.:ГЭОТАР-Медиа, 2005.–512 с.
11. Эленхорн, М. Дж. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека: в 2 т.: пер.с англ / М. Дж. Эленхорн – М. : Медицина, 2003. – Т. 1. – 1048 с.; Т.2. - 1044 с.

