

Е. А. Деменчук ¹, А.В. Лишай ^{1,2}

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ КАРБАМАЗЕПИНОМ: СТАТИСТИКА С 2015 ПО 2017 ГГ. ПО Г.МИНСКУ, МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ ИЗ КРОВИ, КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Научные руководители: к.б.н., доц. О.М. Вергун ¹, м.ф.н., асп. А.В. Лишай ^{1,2}

¹Кафедра фармацевтической химии, Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, ²Кафедра неорганической химии, Белорусский государственный университет, г. Минск

Резюме. Проведена статистическая обработка данных по отравлению карбамазепином в г. Минск, предложена методика выделения карбамазепина, подобраны элюэнты, наиболее полно извлекающие данное вещество из биологического материала, в исследовании применялись различные сорбенты и изучались их сорбционная способность.

Ключевые слова: карбамазепин, сорбент, экстракция, выделение.

Resume. Statistical processing of data on carbamazepine poisoning in Minsk was carried out, a method for isolating carbamazepine was proposed, eluents were selected, the most fully recovered data from biological material, in the study of various sorbents, and their sorption ability was studied.

Keywords: carbamazepine, sorbent, extraction, isolation.

Актуальность. Карбамазепин – противоэпилептическое лекарственное средство из группы производных карбоксамида. В основном используется в качестве противосудорожного препарата при больших судорожных припадках (тонико-клонических эпилептических приступах) и при фокальной психомоторной эпилепсии.

В умеренной степени оказывает нормотимическое действие. Острая передозировка препаратом способна приводить к выраженным неврологическим и сердечно-сосудистым нарушениям. Если было принято чрезмерное количество препарата, то возможно потеря сознания, появление видений и развитие коматозного состояния. Также интоксикация карбамазепином способна приводить к развитию эпилептических припадков [1].

Широкое использование противоэпилептического лекарственного средства карбамазепин у больных с различными формами эпилепсии, назначение при лечении алкогольной и наркотической зависимости, а также применение в психиатрической практике, обуславливает доступность данного лекарственного средства и, соответственно, увеличение частоты острых отравлений.

Цель. Анализ частоты и сезонности отравлений карбамазепином, а также разработка методов выделения, очистки и концентрирования карбамазепина на различных сорбентах, его идентификации и количественное определение в крови.

Задачи:

1. Изучение статистических данных Республиканского центра по лечению острых отравлений на базе УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» города Минска за 2015-2017 гг.

2. Поиск оптимальных условий для концентрирования карбамазепина на различных сорбентах.

Материал и методы. Изучение статистических данных Республиканского центра по лечению острых отравлений на базе УЗ «Городская клиническая больница

скорой медицинской помощи» города Минска за 2015-2017 гг. Материалом явилась кровь пациентов с острым отравлением карбамазепином. Методы подготовки биологического материала: изолирование карбамазепина из крови проводили методом жидкость-жидкостной (ЖЖЭ) и твердофазной (ТФЭ) экстракции с использованием различных сорбентов, а именно: ОУ-А (уголь активированный осветлённый), ОУ-А модифицированный САЦ (сульфат ацетатом целлюлозы) [2], АС 300-500 (уголь антрацит), смектит диоктаэдрический, лигнин гидролизный, микрокристаллическая целлюлоза с высокодисперсным диоксидом кремния, EXtrelut® NT (на основе диатомового известняка). Методика проведения твердофазной экстракции была разработана следующая: патроны с сорбентами кондиционировались 2 мл этанола, промывались 2 мл воды очищенной, далее через сорбент пропускалась проба, затем следовала 15 минутная экспозиция, патроны с сорбентом промывались 5 мл гексана с этилацетатом, полученный элюат упаривали досуха и растворяли сухой остаток в 0,5 мл хлороформа. Количественная оценка проводилась методом хроматомасс-спектрометрии на газовом хроматографе Agilent 7890В, колонка капиллярная 30 м x 0,25 мм, $\Delta F=0,25$ мкм, фаза – HP-5 ms UI; Детектор – Agilent 5977А, масс-селективный, тип "квадруполь".

Результаты и их обсуждение. В ходе анализа лабораторных журналов клинической химико-токсикологической лаборатории выявлено, что наибольшее количество первичных отравлений карбамазепином приходится на 2016 году (277 случаев). При этом необходимо отметить, что за 2017 г. – 255 случаев, а в 2015 г. – 204. Наибольшая активность отравлений наблюдается весной и осенью, что может быть связано с обострением психиатрических заболеваний [3], соответственно и острых отравлений данным лекарственным средством.

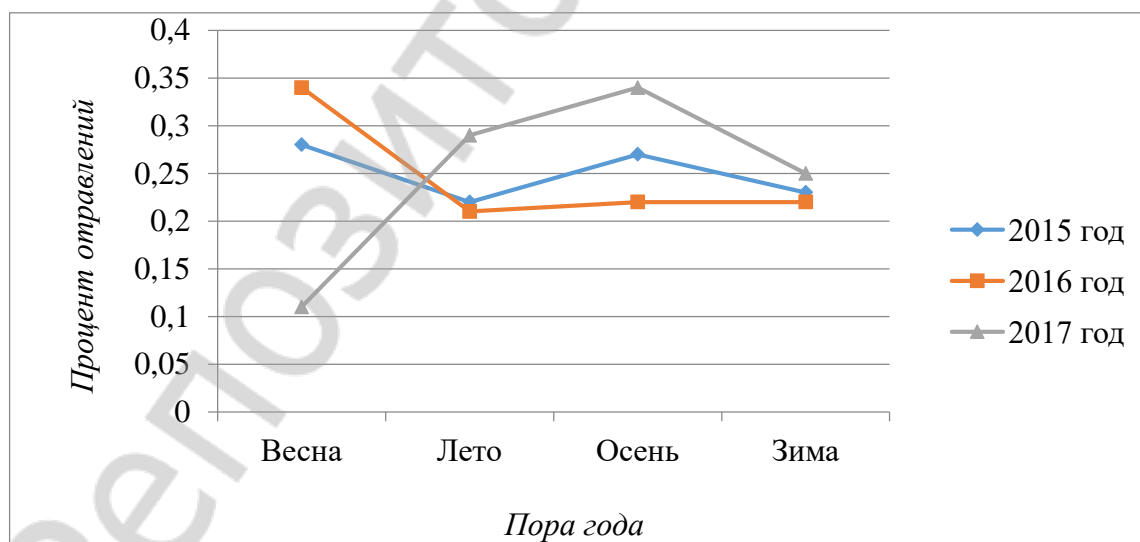


Рисунок 1 – Статистика отравлений карбамазепином за 2015-2017 гг.

Для сравнения методов выделения лекарственного средства из крови ЖЖЭ и ТФЭ использовались различные сорбенты (уголь (марки ОА-У), модифицированный додецилсульфатом натрия и EXtrelut® NT (на основе диатомового известняка) и т.д.; в качестве элюентов были применены хлороформ, этилацетат, этанол в различных соотношениях. Извлечение после экстракции выпаривалось досуха, растворялось в

небольшом количестве растворителя и анализировалось методом газовой хроматографии с масс-селективным детектором.

Таблица 1. Концентрация карбамазепина после экстракции

Сорбент	Процент снятия карбамазепина с сорбента
ОУ-А	15
ОУ-А модифицированный	21
АС 300-500	10
Смектит диоктаэдрический	29
Лигнин гидролизный	6
Микрокристаллическая целлюлоза с высокодисперсным диоксидом кремния	9,5
Экстралют	2

Наиболее оптимальной оказалась твердофазная экстракция в отличие от жидкость-жидкостной, поскольку анализируемое вещество концентрируется на сорбенте, а после стадии промывки, удаляются нежелательные сорбировавшиеся компоненты пробы, что обеспечивает селективное выделение целевого компонента из объектов со сложной матрицей непосредственно перед анализом, обеспечивая концентрирование и тонкую очистку искомого компонента. Наименьшие потери при количественном исследовании образцов были при использовании модифицированного угля.

Выводы:

1 Использование твердофазной экстракции для изолирования, концентрирования и очистки лекарственных веществ из крови более оптимально в сравнении с жидкость-жидкостной экстракцией.

2 При подборе сорбентов для твердофазной экстракции все использованные вещества обеспечили 100% сорбцию карбамазепина.

3 При подборе элюентов концентрация исследуемого вещества оказалась разной на различных сорбентах значительно снижалась, потери составили до 70%. Лучшим элюентом оказалась смесь растворителей гексан : этилацетат (1:1).

4 В опыте с модифицированным углем в качестве сорбента концентрация карбамазепина также снижалась, но потери были незначительны.

E. A. Demenchuk¹, N. V. Lishai^{1,2}

ACUTE POISONERS OF CARBAMAZEPINE: STATISTICS FROM 2015 TO 2017 IN THE CITY OF MINSK, METHODS OF EXCAVATION FROM BLOOD, QUANTITATIVE DETERMINATION

Tutors: candidate of Biological Sciences., Associate professor O.M Vergun¹, Master of Pharmaceutical Sciences, Postgraduate N.V. Lishai^{1,2}

¹*Department of Pharmaceutical Chemistry, Belarusian State Medical University, Minsk,*

²*Department of Inorganic Chemistry, Belarusian State University, Minsk*

Литература

1. Rho J.M., Shankar R. The pharmacological basis of antiepileptic drug action / J. M. Rho, R. Shankar // *Epilepsia.* – 1999. – №40. – P. 1471-1483.

2. Савицкая Т. А., Шибайло Т. Н., Гриншпан Д. Д. Интерполиэлектродитные комплексы хитозана и сульфата ацетата целлюлозы / Т. А. Савицкая, Т. Н. Шибайло, Д. Д. Гриншпан // *Химические проблемы создания новых материалов и технологий.* – 2008. – №3. – С. 31-33.

3. Инкулькина, М. А. Депрессии при различных психических заболеваниях, клиника и лечение: автореф. дис. на соискание учёной степени д-ра. мед. наук : 14.00.18, 14.00.45 / М. А. Инкулькина. – Москва, 2007. – 46 с.