

Лабораторная диагностика отравлений нейролептиками производными бензамида в наркологии: возможности и проблемы

КАЛЕКИН Р.А.
САЛОМАТИН Е.М.

к.фарм.н., научный сотрудник Российского центра судебно-медицинской экспертизы
д.фарм.н., зав. отделом химико-токсикологических и судебно-химических научных и экспертных исследований Российского центра судебно-медицинской экспертизы
соискатель, Российский центр судебно-медицинской экспертизы
аспирант, Пятигорская государственная фармацевтическая академия

КАЛЕКИНА В.А.
ВОЛКОВА А.А.

Авторами освещена проблема разработки методик изолирования, обнаружения и количественного определения психотропных препаратов (нейролептиков) — замещенных бензамидов для клинко-токсикологических, химико-токсикологических и судебно-химических исследований. Решение этой проблемы позволит значительно сократить процент неустановленных отравлений лекарственными препаратами.
Ключевые слова: нейролептики, амисульприд, тиаприд, сульпирид, сультоприд

Введение

В наркологической практике нередко случаи отравления нейролептиками производными бензамида. Однако химико-токсикологические, а в их числе судебно-химические исследования представляют специалистам различного профиля, в особенности лабораторий наркологических диспансеров, важнейшую информацию. Это позволяет достоверно установить факт приема и отравления конкретным лекарственным веществом или их комбинацией с последующим проведением соответствующих реанимационных мероприятий и лечения.

На сегодняшний день наркотические средства и психотропные вещества стали одним из наиболее распространенных объектов экспертных исследований, составляя 55% от общего объема выполненных работ.

В последнее десятилетие наблюдается увеличение количества отравлений, в том числе лекарственными средствами, и достигает 40% среди острых бытовых отравлений, а также при злоупотреблении ими. В настоящее время в медицинской практике широко используются нейролептики антипсихотического действия при лечении различных психических заболеваний. Отравление нейролептиками происходит при злоупотреблении, передозировке, а также повышенной чувствительности организма к ним и прочно занимают 3—4-е места среди отравлений лекарственными средствами, а в психиатрической практике их доля достигает 15—20%. В настоящее время число случаев передозировки и отравлений лекарственными средствами этой группы продолжает расти [1, 2, 13, 14].

В соответствии с Национальным проектом «Здоровье» проводится оснащение клинко-диагностических лабораторий, в том числе наркологических диспансеров,

современными приборами и оборудованием. Все это требует наличия соответствующих времени и оборудованию методик (новые медицинские технологии) определения лекарственных веществ в биологических жидкостях и объектах.

Методики определения наркотических и психотропных средств, входящих в списки 1, 2 и 3, постоянно совершенствуются и обновляются.

Однако лекарственные средства психотропного ряда, группы нейролептиков незаслуженно забыты, в особенности группа замещенных бензамидов. Они все более широко используются в медицине, а также при суицидах и в наркотических целях.

Отравления психофармакологическими средствами составляют 24,5%. Смертность при этих отравлениях достигает 1,2% [13, 38].

Нейролептики — достаточно большая группа лекарственных средств — подразделяются исходя из их химической структуры на следующие подгруппы: фенотиазины, производные бутирофенонов, производные тиоксантена, производные дифенилбутилпиперидина, дибензодиазепины и их производные, замещенные бензамиды и соли лития и другие [1, 2, 13—16].

Препараты группы замещенных бензамидов широко используются в психиатрии при лечении шизофрении и других психических расстройств. К лекарственным препаратам этой группы относятся: амисульприд, тиаприд, сульпирид и сультоприд [29, 31], представленные в таблице.

В настоящее время сультоприд отсутствует в продаже. Амисульприд является относительно новым препаратом для России, но его применение в медицинской практике увеличивается. Сульпирид и тиаприд входят в состав списка «Перечень наименований токсичных веществ, наиболее часто встречающихся при острых

отравлениях». При отравлении ими код по МКБ-10 согласно приложению №2 инструкции по заполнению учетной формы №58-1/у «Экстренное извещение о случае острого отравления химической этиологии» Приказа Минздрава России от 29 декабря 2000 г. №460 «Об утверждении учетной документации токсикологического мониторинга» составляет Т 43.3 — «Отравление снотворными средствами и транквилизаторами, отравление антипсихотическими и нейролептическими препаратами» [2].

Возможности

Для определения нейролептиков производных бензамидов в биологических объектах исследования предложены методики анализа с использованием различных методов: хромогенных и микрокристаллоскопических реакций, тонкослойной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, газожидкостной хроматографии, а также хромато-масс-спектрометрией [7, 10, 11, 12, 15, 19, 20, 22—25, 28, 30, 35].

На субстанции лекарственных препаратов этой группы и их лекарственные формы имеются фармакопейные статьи и нормативная документация [16—18, 32—34, 37—40], что недостаточно для проведения химико-токсикологических и судебно-химических исследований.

Химико-токсикологический и судебно-химический анализ включает в себя изолирование, стадии очистки, с дальнейшим обнаружением лекарственных препаратов скрининговыми методами — хромогенными и микрокристаллоскопическими реакциями и ТСХ, с последующим проведением подтверждающих методов анализа, к которым относятся ГЖХ, ВЭЖХ и ХМС.

Изолирование

В работе Н.В. Скрипниковой с соавторами описаны результаты изолирования тиаприда из внутренних органов (модельные смеси) хлороформом. При значении рН среды 9—10 было определено незначительное количество тиаприда — до 37% для печени. Е.Н. Степановой и В.В. Бажановым предлагается для изолирования эглонила (сульпирид) из трупного материала использовать метод Стаса—Отто, с по-

Таблица

Лекарственные препараты группы замещенные бензамиды

МНН	Торговые названия	Химическое название	Структурная формула
Амисульприд	Солиан	4-амино-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этил-сульфонил)-2-метоксибензамид	
Тиаприд	Тиапридал Тиаприд Тридал	N-[2-(N,N-Диэтиламино)этил]-2-метокси-5-(метилсульфонил)-бензамид	
Сульпирид	Эглонил Бетамакс Бетамак Веросульпирид Просульпин Эглек Депрал Догматил	N-[(1-Этил-2-пирролидинил) метил]-2-метокси-5-сульфамоилбензамид	
Сультоприд	Топрал Барнетил	N-[(1-Этил-2-пирролидинил)метил]-5-(этилсульфонил)-2-метоксибензамид	

следующей экстракцией вещества из водного раствора — хлороформом при рН среды 10. Данная методика позволяет выделять из ткани печени до 55% эглопила из 100 г органа при содержании в нем от 10 до 50 мг препарата [30].

Имеются данные по изолированию тиаприда из крови и мочи экстракцией эфиром при рН среды 2—3, а затем хлороформом при рН среды 9—10. Однако данный метод не позволяет получить выход вещества более 60%.

Имеются более обширные данные по пробоподготовке тиаприда в работах сотрудников Пятигорской государственной фармацевтической академии [5, 6, 8—10, 12, 21, 25—27]. Ими найдены оптимальные условия экстракции тиаприда, позволяющие получить его максимальный выход, который составляет примерно 93%: экстрагент — хлороформ, рН среды 12 и электролит — аммония сульфат до насыщения. Разработаны методики изолирования тиаприда из мочи с выходом 84,5%, из крови выход составляет около 30%, из слюны с выходом до 81%, а из желчи позволяет извлекать около 70% тиаприда.

Скрининговые методы

В литературе отсутствуют данные по определению амисульпида, сультопида и сульпирида при химико-токсикологическом исследовании их хромогенными реакциями, а по тиаприду разработаны характерные реакции с реактивами — Марки, Манделина и кислотой серной концентрированной (позволяющие обнаруживать от 0,6 до 1,2 мг препарата) [12].

Несмотря на то, что микрокристаллоскопические реакции на лекарственные вещества достаточно распространены, отсутствуют данные о возможности идентификации амисульпида, сульпирида и сультопида данным методом, кроме тиаприда. Он вступает в реакцию с 5%-ным раствором ртути дихлорида, с образованием кристаллов характерной формы, предел обнаружения которого составляет 8 мкг в пробе [15].

Метод ТСХ используется для идентификации тиаприда в извлечениях из биологических объектов на хроматографических пластинках «Силуфол» в пяти различных системах растворителей со значениями R_f тиаприда от 0,28 до 0,46 с проявлением исследуемого вещества реактивом Драгендорфа в модификации по Мунье и 20%-ным раствором кислоты серной [30]. Также имеются данные по анализу данным методом эглопила в специфичной системе растворителей при проявлении УФ-светом при 254 нм.

Подтверждающие методы

Предложена методика [30] идентификации тиаприда в извлечениях из биологических объектов мето-

дом УФ-спектрофотометрии в 0,01М растворе кислоты хлористоводородной на спектрофотометре «Spectrum M-40» в диапазоне длин волн 220—350 нм по характерной спектральной кривой с максимумом поглощения при 286 нм.

Обнаружение тиаприда, извлеченного из биологического материала методом ВЭЖХ, предложено проводить на отечественном микроколоночном хроматографе «Милюхром-4» с УФ-детектором на стандартной колонке, заполненной обращенно-фазным сорбентом Сепарон C_{18} (7 мкм). Идентификация исследуемого вещества проводилась по сопоставлению времен удерживания с параметрами образца метчика тиаприда [19, 20, 23, 24, 28, 30].

Исследования на наркотические и психотропные средства в работе Ю.П. Калинина с соавторами проводились на хроматографе «Кристалл-2000» с термодинамическим и электронно-захватным детекторами с использованием стеклянных набивных колонок. Идентификацию проводили на двух колонках с неподвижными жидкими фазами 5% SE-30 и 5% OV-17, нанесенными на твердый носитель Хроматон N-AW-DMCS или Инертон Супер. Качественный анализ проводился по абсолютному или относительному времени удерживания вещества. Однако в данной работе условия анализа не приведены полностью.

Предложен анализ тиаприда в экспертном трупном материале методом ВЭЖХ на микроколоночном хроматографе «Милюхром-4» с УФ-детектором на стандартной колонке, заполненной обращенно-фазным сорбентом Сепарон C_{18} . Идентификация проводилась по сопоставлению времен удерживания, с этими же параметрами образца метчика тиаприда. Кроме того, использовали данные спектральных отношений при двух (210 и 250 нм) значениях длин волн [30]. А при анализе эглопила идентификацию проводили при сопоставлении времени удерживания при длине волны детектирования 292 нм.

Имеются данные по количественному определению содержания тиаприда и эглопила в экспертном трупном материале при предварительном проведении определения линейности градуировочной характеристики по изучаемому веществу. При использовании этого метода в анализе производных бензамидов относительная ошибка определения составляет 1,4 и 2,0% соответственно [30].

В работе Е.Н. Степановой и В.В. Бажанова имеются данные по идентификации эглопила, содержащегося в извлечении из трупного материала, по сопоставлению его ИК-спектров поглощения с образцом сравнения — стандартным раствором эглопила в соответствующем растворителе. Данные по использованию ИК-спектрофотометрии при анализе тиаприда

в извлечениях из биологических объектов в литературе имеются, но только для лекарственных форм и субстанции [12].

В работе Ю.П. Калинина, Р.Г. Мансуровой и С.Л. Шашина имеются данные исследования наркотических веществ на хроматографе «Кристалл-2000» с термоионным и электронно-захватным детекторами с использованием стеклянных набивных колонок с неподвижными жидкими фазами 5% SE-30 и 5% OV-17, нанесенными на твердый носитель Хроматон N-AW-DMCS или Инертон Супер. Количественное определение проводилось методом внешнего стандарта. Были разработаны методики обнаружения и определения большой группы лекарственных веществ. Метрологические характеристики авторами работы не приведены.

Описан способ идентификации хромато-масс-спектрометрическим методом с использованием хромато-масс-спектрометра с хроматографом HP 5890 (Series) и масс-селективным детектором HP 5972. Идентификация исследуемых образцов проводилась по ионным масс-хроматограммам, масс-спектрам электронного удара и библиотекам масс-спектров [22, 30].

УФ-спектрофотометрия в количественном анализе биологических объектов на тиаприд и эглонил применяется после хроматографической очистки при исследовании светопоглощения в 0,01M растворе кислоты хлористоводородной в диапазоне длин волн от 220 до 350 нм. Идентификацию данных веществ проводят по сопоставлению спектральных характеристик со стандартными образцами [30].

Описана работа по количественному определению тиаприда в экспертном материале с помощью методов УФ-спектрофотометрии, высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборах «Specord M-40» и «Миличром-4» соответственно. Градуировочные графики имели зависимость соответственно оптической плотности и высоты хроматографического пика от концентрации тиаприда [30].

Проблемы

Согласно вышеописанному существует проблема разработки методик изолирования, обнаружения и количественного определения указанных выше замещенных бензамидов для клинко-токсикологических, химико-токсикологических и судебно-химических исследований. В настоящее время в отечественной литературе изложены лишь методики по определению одного из представленных производных бензамидов — тиаприда.

Решение данной проблемы позволило бы значительно сократить процент неустановленных отравлений лекарственными препаратами, поскольку они в настоящее время составляют до 2% от общего числа летальных отравлений в РФ.

Список литературы

1. Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики на современном этапе: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Российского центра судебно-медицинской экспертизы (18—20 октября 2006 г., Москва) / Под ред. проф. В.А. Клевню. — М.: РИО ФГУ «РЦСМЭ Росздрава», 2006. — 322 с.
2. Бабаян Э.А., Гаевский А.В., Бардин Е.В. Правовые аспекты оборота наркотических, психотропных, сильнодействующих, ядовитых веществ и их прекурсоров: Государственные и ведомственные акты. Методические материалы. Комментарии. Ответы на вопросы: в 3 ч. — М.: МЦФЭР, 2003. — 3 ч.
3. Калекин Р.А., Скорнякова А.Б., Лазарян Д.С., Цыбулина М.Г. Выбор оптимального растворителя при использовании УФ-спектрофотометрии в химико-токсикологическом анализе галоперидола и тиаприда // Человек и лекарство: Тез. докл. 12 Рос. нац. конгр. 18—22 апр. 2005 г. — М., 2005. — С. 131.
4. Скорнякова А.Б., Калекин Р.А., Лазарян Д.С. Идентификация галоперидола и тиаприда в моче методом тонкослойной хроматографии // Судеб.-мед. экспертиза. — 2006. — №2. — С. 37—39.
5. Калекин Р.А., Лазарян Д.С. Изолирование тиаприда из мочи при химико-токсикологическом анализе // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования: Материалы Всерос. науч.-метод. конф. «Фармобразование-2005» 20—22 апр. 2005 г. — Воронеж, 2005. — С. 336—338.
6. Калекин Р.А., Лазарян Д.С. Изолирование тиаприда из трупного материала при судебно-химическом исследовании // Академический журн. Западной Сибири. — 2005. — №4. — С. 34—35.
7. Калекин Р.А., Лазарян Д.С., Цыбулина М.Г. Использование высокоэффективной жидкостной хроматографии для идентификации нейролептика тиаприда // Человек и лекарство: Тез. докл. 13 Рос. нац. конгр. 3—7 апр. 2006 г. — М., 2006. — С. 532.
8. Калекин Р.А., Кулешова С.А., Лазарян Д.С. Исследование динамики изменения концентрации тиаприда в крови // Известия вузов. Сев.-Кав. регион. Естественные науки. — 2006. — №2. — С. 114.
9. Калекин Р.А., Лазарян Д.С. Исследование динамики изменения концентрации тиаприда в моче // Науки о человеке: Материалы 7 конгр. молодых ученых и специалистов 18—19 мая 2006 г. — Томск, 2006. — С. 131—132.
10. Калекин Р.А., Лазарян Д.С., Цыбулина М.Г. Анализ тиаприда в трупном материале // Судеб.-мед. экспертиза. — 2007. — №1. — С. 24—27.
11. Калекин Р.А., Лазарян Д.С. Газохроматографический анализ тиаприда // Вестник ВГУ. Серия: химия, биология, фармация. — 2006. — №2. — С. 51—53.
12. Калекин Р.А. Химико-токсикологическое исследование тиаприда: Дисс. на соискание ученой степени канд. фарм. наук: 15.00.02. — Пятигорск, 2006. — 171 с.
13. Клиническая токсикология детей и подростков / Под ред. И.В. Марковой и др. — СПб.: Интермедика, 1998. — Т. 1. — 302 с.
14. Материалы итоговой научной конференции Российского центра судебно-медицинской экспертизы (17—18 ноября 2005 г., Москва) / Под ред. проф. В.А. Клевню. — М.: Инфра-М, 2006. — 206 с.
15. Калекин Р.А., Ламанова Е.А. Микрорентгенофлуориметрический анализ тиаприда // Госпитальный вестник — 2005. — №3. — С. 33—34.
16. НД 42-12325-02 Сульпирид

17. НД 42-4542-02 Таблетки тиаприда 0,1 г
18. НД 42-4542-02 Топрал, таблетки 400 мг
19. Барам Г.И. и др. Новые возможности ВЭЖХ в фармакопейном анализе // Бюл. эксперим. биологии и медицины — 2003. — Т. 135, №11. — С. 75—79.
20. Барам Г.И. и др. Новые возможности ВЭЖХ в фармакопейном анализе // Бюл. эксперим. биологии и медицины — 2003. — Т. 135, №11. — С. 75—79.
21. Калекин Р.А. Поиск оптимальных условий экстракции нейролептика тиаприда из водных растворов // Экология человека — 2006. — №1. — С. 49—51.
22. Денментьев Н.Н. и др. Применение метода газо-жидкостной хроматографии в качественном и количественном анализе лекарственных веществ // Всерос. съезд фармацевтов (4; 1981. Воронеж): Материалы. — Воронеж, 1981. — С. 326—328.
23. Левин М.Г. и др. Применение различных вариантов высокоэффективной жидкостной хроматографии в контроле качества лекарственных средств // Состояние и перспективы создания новых готовых лекарственных средств и фитохимических препаратов: Тез. докл. — Харьков, 1990. — 150 с.
24. Вергейчик Т.Х. и др. Разработка методик обнаружения наркотических и сильнодействующих веществ с помощью газо-жидкостной и высокоэффективной жидкостной хроматографии // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр. — Пятигорск, 2004. — Вып. 59. — С. 151—153.
25. Калекин Р.А., Лазарян Д.С. Разработка методики изолирования тиаприда из желчи и идентификация методом тонкослойной хроматографии // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр. — Пятигорск, 2006. — Вып. 61. — С. 211—212.
26. Калекин Р.А., Лазарян Д.С. Разработка методики изолирования тиаприда из крови // Всерос. съезд фармац. работников: Материалы съезда 5—7 июня 2005 г. — Сочи, 2005. — С. 79.
27. Калекин Р.А., Лазарян Д.С. Разработка методики изолирования тиаприда из слюны для химико-токсикологического анализа // Научное обозрение — 2005. — №6. — С. 18—20.
28. Раменская Г.В. Высокоэффективная жидкостная хроматография в оценке биотрансформации лекарственных средств (фармакогенетика и фармакокинетика) // Фармация. — 2004. — №3. — С. 42.
29. Регистр лекарственных средств в России. Энциклопедия лекарств: Ежегодный сборник / Под ред. Г.А. Вышковского. — М.: ООО «РЛС», 2004. — Вып. 11. — 1504 с.
30. Скрипникова Н.В., Бодрина Д.Э., Саломатин Е.М. Определение тиаприда в трупном материале хроматографически и спектральными методами // Перспективы развития и совершенствования судебно-медицинской службы Российской Федерации: Материалы V Всерос. съезда судеб. медиков — М.; Астрахань, 2000. — С. 324—326.
31. Справочник Видаль: Лекарственные препараты в России. — М.: АстраФармСервис, 2007. — 1632 с.
32. ФС 42-3808-99 Раствор тиаприда 5% для инъекций
33. ФС 42-3851-99 Тиаприд
34. ФСП 42-0030318302 Веро-сульпирид капсулы 0,05 г и 0,2 г
35. Калекин Р.А., Лазарян Д.С. Хроматоспектрофотометрическое определение тиаприда в моче // Окружающая среда и здоровье: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов 19—22 мая 2005 г. — Суздаль, 2005. — С. 344—346.
36. British Pharmacopoeia. — London, 2000.
37. European Pharmacopoeia. — 4th Ed. — Strasbourg, 2002.
38. Furst S., Habscheid W. Akute Intoxikationen bei Patienten einer medizinischen Intensivstation // Dtsch. Med. Wochenschr. — 1993. — Vol. 118, №23. — P. 849—853.
39. <http://www.regmed.ru/>
40. The United States Pharmacopoeia. — Rockvill, 1995.

LABORATORY DIAGNOSTICS OF POISONINGS NEUROLEPTICS DERIVATIVES BENZAMIDS IN NARCOLOGY: OPPORTUNITIES AND PROBLEMS

KALYOKIN R.A., SALOMATIN E.M., KALYOKINA V.A., VOLKOVA A.A.

The Summary is shined by Authors a problem of development of techniques of isolation, detection and quantitative definition of psychotropic preparations (neuroleptiks) — replaced benzamids for clinical-toxicological, chemical-toxicological and forensi-chemical researches. The decision of this problem will allow to reduce considerably percent of unstated poisonings with medical products.

Key words: neuroleptiks, amisulprid, tiaprid, sulpirid, sultoprid