

УДК 615.216.06:615.011.5

<https://doi.org/10.24959/ubphj.19.214>С. І. МЕРЗЛІКІН¹, Т. В. КУЧЕР², В. І. СТЕПАНЕНКО¹, О. Г. ПОГОСЯН¹¹ Національний фармацевтичний університет² ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ ТА ГОСТРИХ ОТРУЄНЬ ПРОХЛОРОПЕРАЗИНОМ

Актуальність. Наведені дані аналітичного огляду токсикологічних наслідків застосування прохлороперазину. Прохлороперазин є досить часто вживаним лікарським препаратом з нейролептичною та антиеметичною активністю, який виробляється як генеричний засіб у багатьох країнах світу у вигляді таблеток, супозиторіїв та ін'єкційних форм.

Мета роботи. Проведення аналітичного огляду побічних дій та гострих отруєнь прохлороперазином при контрольованому та неконтрольованому застосуванні.

Результати та їх обговорення. Відповідно до даних інформаційних джерел у період з 2010 по 2016 рр. у світі зареєстровано 258 випадків гострого отруєння прохлороперазином. Серед головних причин отруєнь визначені побічні дії препарату під час лікування у терапевтичних дозах. Прохлороперазин несумісний з препаратами, що пригнічують ЦНС, підвищує ризик неонатальних ускладнень при вживанні вагітними. До 10 % від загальної кількості гострих отруєнь прохлороперазином – це летальні випадки через передозування з суїцидальною метою. Визначені лікарські препарати, що застосовувались одночасно з прохлороперазином при суїцидах: клоназепам, лоразепам, апразолам, ібупрофен, напроксен, діазепам, сероквель, депакот тощо.

Висновки. Показано, що за умов наявності в установах проведення судово-медичної експертизи методів хімікотоксикологічного аналізу на прохлороперазин кількість зареєстрованих випадків отруєнь препаратом, зокрема в Україні, може бути значно більшою.

Ключові слова: прохлороперазин; отруєння; побічні дії; хіміко-токсикологічний аналіз

S. Merzlikin¹, T. Kucher², V. Stepanenko¹, O. Poghosyan¹¹ National University of Pharmacy² Horbachevsky Ternopil State Medical University

Analytical review of Prochlorperazine side effects and acute poisonings

Topicality. The article presents the analytical review data of the toxicological effects of prochlorperazine usage. Prochlorperazine is a sufficiently used drug with neuroleptic and antiemetic activity. It's produced as a generic drug in many countries in the world in the form of tablets, suppositories and injection.

Aim. To conduct an analytical review of prochlorperazine side effects and acute poisonings of controlled and uncontrolled usage.

Results and discussion. According to information sources, in the period from 2010 till 2016 year were registered 258 cases of prochlorperazine acute poisoning in the world. The main causes of acute prochlorperazine poisoning noted with side effects of the treatment of it in therapeutic doses. Prochlorperazine is incompatible with drugs that suppress the central nervous system and increases the risk of neonatal complications if pregnant women use. Approximately 10 % of prochlorperazine numbers of acute poisonings are lethal cases of overdose. They are often due to suicide drug overdose. The drugs that were used simultaneously with prochlorperazine for suicide were defined: clonazepam, lorazepam, aprazolam, ibuprofen, naproxen, diazepam, seroquel, depacote, etc.

Conclusions. It is shown that if the methods of chemical-toxicological analysis of prochlorperazine will be presented in corresponding institutions of forensic medical expertise the number of registered cases of poisoning significantly increase, particularly in Ukraine.

Key words: prochlorperazine; poisoning; side effects; chemical-toxicological analysis

С. И. Мерзликин¹, Т. В. Кучер², В. И. Степаненко¹, Е. Г. Погосян¹¹ Национальный фармацевтический университет² ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины»

Аналитический обзор побочных эффектов и острых отравлений прохлороперазином

Актуальность. Приведены данные аналитического обзора токсикологических последствий применения прохлороперазина. Прохлороперазин достаточно часто применяемый лекарственный препарат с нейролептической и антиеметической активностью, который производится как генерическое средство во многих странах мира в виде таблеток, супозиториев и инъекционных форм.

Цель работы. Проведение аналитического обзора побочных эффектов и острых отравлений прохлороперазином при контролируемом и неконтролируемом применении.

Результаты и их обсуждение. Согласно данным информационных источников в период с 2010 по 2016 гг. в мире зарегистрировано 258 случаев острого отравления прохлорперазиним. Среди главных причин отравлений определены побочные действия препарата при лечении в терапевтических дозах. Прохлорперазин несовместим с препаратами, угнетающими ЦНС, повышает риск неонатальных осложнений при применении беременными. До 10 % от общего количества острых отравлений прохлорперазиним – это летальные случаи вследствие передозировки с суицидальной целью. Определены лекарственные препараты, которые применялись одновременно с прохлорперазиним при суицидах: клоназепам, лоразепам, апразолам, ибупрофен, напроксен, диазепам, сероквель, депакот и др.

Выводы. Показано, что при наличии в учреждениях проведения судебно-медицинской экспертизы методов химико-токсикологического анализа на прохлорперазин количество зарегистрированных случаев отравлений препаратом, в том числе в Украине, может быть значительно выше.

Ключевые слова: прохлорперазин; отравления; побочные действия; химико-токсикологический анализ

ВСТУП

Щороку лікарські препарати (ЛП) стають причиною смерті близько 100 тис. людей, а також призводять до розвитку важких захворювань у більш ніж 2 млн осіб [1, 2]. Згідно з даними джерел [3] у США кожні 19 хвилин одна людина гине від передозування ЛП. При необґрунтованому застосуванні або при неадекватному дозуванні ЛП можуть призвести до серйозних порушень функції життєво важливих органів та фатального результату.

Проблема передозування ЛП стала поширеною за ряду причин, серед яких важливе місце посідають безрецептурний відпуск та схильність людей до самолікування. Можливі ситуації передозування ЛП серед дітей за різних обставин. У цьому випадку летальність при важких формах отруєнь становить близько 15 % [4, 5]. Передозування ЛП може бути навмисним, в основному внаслідок суїциду, та випадковим – при недотриманні правил прийому. За статистикою кількість суїцидальних передозувань становить 15-18 % [4, 6].

Серед ЛП, що спричиняють отруєння, здебільшого препарати, що впливають на ЦНС: психотропні, снодійні, седативні тощо [7, 8]. Антипсихотичні (або нейролептичні) ЛП становлять значну групу психотропних засобів і посідають чільне місце у фармакотерапії гострих та хронічних психозів [9, 10].

У зв'язку зі збільшенням незаконного обігу наркотичних речовин в останні роки зафіксовано збільшення використання психотропних засобів хворими на наркоманію для посилення стану наркотичного сп'яніння і полегшення проявів абстинентного синдрому, що призводить до виникнення отруєнь. Гострі отруєння психотропними засобами часто пов'язані з їх використанням для самолікування та з суїцидальною метою. За даними різних авторів від 25 до 40 % випадків отруєння психотропними засобами спостерігаються у хворих з психічною патологією [6, 7, 11].

До групи психотропних засобів належать різні за хімічною структурою лікарські речовини: похідні фенотіазину, тіоксантену, бутирофенону, дифенілбутилпiperидину, індолу тощо. У залежності від замісників в арильний та аліфатичній частинах молекул похідні фенотіазину розрізняють: піперазинові (прохлорперазин, флуфеназин, трифтазин, бутаперазин тощо), піперидинові (тіоридазин, периціазин, мезо-

ридазин тощо) та аліфатичні (хлоропромазин, левомепромазин, алімемазин, промазин тощо) [12-14].

У продовження праць за розробкою методів хіміко-токсикологічного аналізу (ХТА) психотропних ЛП похідних фенотіазину **метою дослідження** є проведення аналітичного огляду побічних дій та гострих отруєнь прохлорперазиним при контрольованому та неконтрольованому застосуванні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Прохлорперазин – похідне фенотіазину з антиеметичною активністю, що виявляє центральні холінергічні анальгезивні властивості та є антагоністом дофамінових рецепторів [13]. За хімічною будовою прохлорперазин (Prochlorperazine) – 2-хлор-10-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]фенотіазин. Застосовується як нейролептик для лікування шизофренії, тривожних розладів та мігрені. Даний ЛП також ефективний як протиблювотний засіб для лікування нудоти і блювоти. У Великобританії прохлорперазин малеат призначають для полегшення симптомів лабірингіту, що включають не тільки нудоту і запаморочення, але й просторове та тимчасове спотворення дійсності. Після внутрішньом'язової ін'єкції протиблювотний вплив проявляється через 5-10 хв і триває від 3 до 4 год. При пероральному введенні початок дії відкладається, але тривалість дії більша (приблизно 6 год) [16-18].

В Україні прохлорперазин відомий під торговельною назвою «Вертінекс» виробництва Кусум Хелтхкер PVT Ltd (Індія), який відпускається безрецептурно [19]. На теперішній час прохлорперазин виробляється [20, 21] як генеричний засіб у багатьох країнах світу у вигляді таблеток, супозиторіїв та ін'єкційних форм (табл. 1).

Комбінований препарат прохлорперазину з індометацином та кофеїном «Дифметре» застосовується для лікування мігрені. У ветеринарії використовують як комбінований препарат з ізопропамідом (Дарбазином). Значна кількість торгових назв та виробників збільшує доступність лікування вищезазначених захворювань. Разом із тим підвищується ризик розвитку ускладнень через побічні дії та передозування.

У доступній вітчизняній літературі дані про побічні ефекти та наслідки гострого отруєння прохлорперазиним висвітлені стисло, тоді як в іноземній

Таблиця 1

ВИРОБНИКИ ТА ФОРМИ ВИПУСКУ ПРОХЛОРОПЕРАЗИНУ

Назва	Вміст	Форма випуску	Виробник
Prochlorperazine maleate/Прохлороперазину малеат			
Ametil	5 мг	Таблетки	Aristopharma Ltd.
Antinaus	5 мг	Таблетки	Mylan New Zealand Ltd
Avotil	5 мг	Таблетки	Rephco Laboratories Ltd.
Buccastem® M Buccal Tablets	3 мг	Таблетки	Alliance Pharmaceuticals Ltd
Dhaperazine	5 мг	Таблетки	Tsun Tsun
Emidoxyn	5 мг	Таблетки	Shreya Labs
Emitab	5 мг	Таблетки	Sonear Laboratories Ltd.
Melatil	5 мг	Таблетки	Gaco Pharmaceuticals Ltd.
Mitil	5 мг	Таблетки	Pharmacare Ltd
Promat	5 мг	Таблетки	Navana Pharmaceuticals Ltd.
Stemetil	5 мг	Таблетки	Sanofi-aventis Bangladesh Ltd.
Vergon	5 мг	Таблетки	Opsonin Pharma Ltd.
Vertigan	5 мг	Таблетки	Pharmadesh Laboratories Ltd.
Вертинекс	5 мг	Таблетки	Kusum Healthcare PVT Ltd.
Prochlorperazine edisylate/Прохлороперазину едизилат			
Compazine	5 мг/5 мл	Сироп	Glaxosmithkline
Compazine	5 мг/мл	Ін'єкції	Glaxosmithkline
Prochlorperazine Edisylate	5 мг/мл	Ін'єкції	Emcure Pharms Ltd Mylan Labs Ltd West-Ward Pharms Int
Prochlorperazine mesylate/Прохлороперазину мезилат			
Melatil	12,5 мг/мл в ампулі	Ін'єкції	Gaco Pharmaceuticals Ltd.
Vergon	12,5 мг/мл в ампулі	Ін'єкції	Opsonin Pharma Ltd.
Комбіновані форми			
Дифметре	Індометацин/Кофеїн/ Прохлороперазин	Супозиторії Таблетки	BGP PRODUCTS

та на веб-сайтах Food and Drug Administration (FDA), patientaville.com та ehealthme.com – детальніше [22-26]. Застосування прохлороперазину є причиною розладів з боку нервової системи, зокрема: гострої дистонії або дискінезії, акатизії, симптомів паркінсонізму (тремор, ригідність, акінезія), безсоння, тривожного збудження. Седация та екстрапірамідні побічні ефекти є дуже поширеним явищем та включають в себе неспокій, дистонічні реакції, псевдопаркінсонізм та акатизію. Екстрапірамідні симптоми можуть впливати на 2 % людей у низьких дозах, тоді як вищі дози препарату можуть впливати на 40 % людей. Небезпечні наслідки застосування прохлороперазину з боку серця включають: порушення серцевого ритму (шлуночкова аритмія та аритмії передсердь, атріовентрикулярна блокада, шлуночкова тахікардія, що може призвести до фібриляції шлуночків або зупинки серця) та раптову смерть; з боку судин: гіпотонія, венозна тромбоемболія (та легенева емболія), тромбоз глибоких вен. Побічними ефектами застосування прохлороперазину з боку ендокринної системи є гіпролактинемія, що може призвести до галактореї, гінекомастії, аменореї, імпотенції, непереносимості глюкози, гіперглікемії; з боку шкіри та підшкірної клітковини: металеве сіро-лілове забарвлення шкіри, шкір-

ні висипи та фотосенсибілізація; з боку гепатобілярної системи спостерігається жовтяниця, а з боку імунної системи – ангіоневротичний набряк та кропив'янка. Оскільки прохлороперазин знижує поріг нападів, необхідне ретельне спостереження за пацієнтами з епілепсією або анамнезом судом. Прохлороперазин несумісний з етанолом і препаратами, що пригнічують ЦНС; він знижує ефективність пероральних антикоагулянтів. Застосування прохлороперазину слід уникати пацієнтам з порушенням функції печінки або нирок, гіпотиреозом, серцевою недостатністю, феохромоцитомою, міастенією, гіпертрофією простати, вузькокутовою глаукомою чи агранулоцитозом [26-28]. У літніх людей існує підвищений ризик індукованого препаратом паркінсонізму, особливо після тривалого застосування [29]. Пацієнти похилого віку з психозом, пов'язаним з деменцією, які отримують прохлороперазин, мають підвищений ризик смертності [30]. Застосування прохлороперазину пов'язане з дистонічними реакціями, зокрема у дітей, особливо після застосування кумулятивної дози 0,5 мг/кг [31]. У джерелах літератури описано випадок виникнення фебрильного нападу та менінгізму у дитини під час вірусного гастроентериту не внаслідок менінгіту, а через побічний ефект прохлороперазину [32]. Також наве-

Таблиця 2

**КІЛЬКІСТЬ ЗАРЕЄСТРОВАНИХ ВИПАДКІВ ОТРУЄННЯ ПРОХЛОРОПЕРАЗИНОМ
У ПЕРІОД З 2010 ПО 2016 РР.**

Країни	Кількість отруєнь		Країни	Кількість отруєнь	
	Абс.	%		Абс.	%
Велика Британія	28	10,9	Німеччина	19	7,4
Гонг Конг	1	0,4	Південна Африка	2	0,8
Данія	3	1,2	США	161	62,3
Канада	9	3,5	Швейцарія	2	0,8
Китай	4	1,6	Японія	29	11,1
Усього 258 випадків					

дено [33] випадок передозування у дитини, ознаками якого було звуження зіниць та періоди ригідності шиї, що чергувалося з періодами загальної релаксації.

У 2011 році FDA оновив інформацію в інструкція до антипсихотичних препаратів, зокрема прохлороперазину, стосовно вагітності, підкресливши ризик неонатальних ускладнень при вживанні в III триместрі. Ці ускладнення включають наступне: екстрапірамідні ознаки внаслідок блокади дофаміну та седації, труднощі при диханні та годуванні, збудження, тремор, аномально знижений або підвищений м'язовий тонус. FDA визначає ці симптоми як «синдром відміни», але ці ознаки також можуть означати побічні ефекти від залишкового впливу прохлороперазину. Ці ускладнення можуть зникати спонтанно або вимагати додаткової стаціонарної допомоги [34].

Згідно з даними сайтів FDA і patientsville.com у багатьох країнах світу зареєстровано низку випадків гострих отруєнь прохлороперазином. Всього нараховано 258 випадків у період з 2010 по 2016 роки (табл. 2). Випадки отруєння проаналізовано програмою Microsoft Excel та STATISTICA 6.0.

Серед головних причин гострих отруєнь відзначають побічні дії препарату під час лікування у терапевтичних дозах, тоді як летальні випадки в основному обумовлені навмисним (з суїцидальною метою) передозуванням препарату у дозах, які перевищують терапевтичні в десятки разів у залежності від обставин. Ускладнюють ризик отруєнь такі фактори, як споживання алкоголю, полімедикаментозна терапія, захворювання печінки, нирок тощо.

Так, за даними сайтів patientsville.com, ehealthme.com [23, 24] комбіновані отруєння прохлороперазином були викликані: лікарськими взаємодіями, застосуванням препарату не за призначенням, ненавмисним і навмисним передозуванням, депресіями, розсіяним склерозом, споживанням алкоголю тощо. Насторожуючою є чисельність випадків суїцидів, що складає 8 % від загального числа зареєстрованих випадків отруєння прохлороперазином. Симптоми передозування: екстрапірамідні розлади, глибокий сон, коматозний стан, рідше – судоми, гіпотензія, лихоманка, порушення

ритму серця. Основними ЛП, що застосовувались одночасно з прохлороперазином при суїцидах, були: клоназепам, лоразепам, апразолам, ібупрофен, напроксен, діазепам, сероквель, депакот [22-24].

Для встановлення причини отруєння ЛП в установах здійснення судово-медичної експертизи необхідна наявність розроблених методів ХТА на певний токсикант. Проте проведений також аналіз джерел літератури не виявив систематичних досліджень, які стосуються методів та методик ХТА при отруєнні прохлороперазином, що включають: способи прободіготовки зразків біологічного матеріалу для досліджень, методик виявлення та кількісного визначення токсиканту в екстрактах із біологічного матеріалу та біологічних рідинах. Виявлені дані в основному стосуються фармацевтичного аналізу досліджуваного ЛП. Так, відповідно до даних джерел для визначення та оцінки прохлороперазину у формі субстанції та лікарських форм авторами використано ряд аналітичних методів для ідентифікації та кількісного визначення при проведенні фармацевтичного аналізу, вивчення фармакокінетики, дослідження біоеквівалентності. Зокрема, гравіметричний [35], спектрофотометричний [35, 36], ТШХ [37], ВЕРХ [38-41], кондуктометричний [42], вольтамперометричний [43], капілярний електрофорез [44], РХ-МС методи [45, 46].

За умов наявності методів ХТА в установах проведення судово-медичної експертизи реєстрація всіх випадків отруєнь прохлороперазином, зокрема в Україні, може бути значно більшою.

ВИСНОВКИ

Здійснений аналітичний огляд токсикологічних наслідків застосування прохлороперазину. Встановлено, що у період з 2010 по 2016 рр. у світі зареєстровано 258 випадків гострого отруєння даним ЛП. Серед головних причин визначені побічні дії препарату під час лікування у терапевтичних дозах. До 10 % – це летальні випадки через передозування з суїцидальною метою у дозах, які перевищують терапевтичні в десятки разів залежно від обставин. Ускладнюють ризик отруєнь прохлороперазином такі фактори, як спо-

живання алкоголю, полімедикаментозна терапія, захворювання печінки, нирок тощо. Визначені ЛП, що застосовувались одночасно з прохлорперазиним при суїцидах: клоназепам, лоразепам, апрозолам, ібупрофен, напроксен, діазепам, сероквель, депакот та ін. За умов

наявності в установах здійснення судово-медичної експертизи методів ХТА на прохлорперазин кількість зареєстрованих випадків отруєнь даним ЛП, зокрема в Україні, може бути значно більшою.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report. – [Електронний ресурс]. – 2017. – Режим доступу : <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4541/TDAT17001ENN.pdf>
2. Трахтенберг, И. М. Актуальные аспекты проблемы антидотной терапии в Украине / И. М. Трахтенберг, Б. С. Шейман, Н. Г. Проданчук // Наука і практика. – 2014. – № 1. – С. 22–37.
3. The United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report. [Електронний ресурс]. – 2017. – Режим доступу : https://www.unodc.org/wdr2017/field/Booklet_2_HEALTH.pdf
4. Симпозиум «острые отравления» / Ю. В. Думанский, Н. В. Кабанова, И. Е. Верхулецкий и др. // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 5. – С. 121–132.
5. Phenothiazine, butyrophenone, and other psychotropic medication poisonings in children and adolescents / L. P. James L. P., K. Abel, J. Wilkinson et al. // J Toxicol Clin Toxicol. – 2000. – № 38. – P. 615–623. <https://doi.org/10.1081/ctt-100102010>
6. Случай острого полимедикаментозного отравления / С. Л. Васильченко, В. А. Плетень, М. С. Матвийчук // Медицина неотложных состояний – 2011. – № 1–2. – С. 152–153.
7. Olson, K. R. Poisoning & Drug Overdose / K. R. Olson. – New York : Lange Medical Books/McGraw–Hill, 2004. – 718 p.
8. Що відомо про ефективність та безпеку лікарських засобів в Україні? [Електронний ресурс]. – 2018. – Режим доступу : <https://www.arteka.ua/article/472756>
9. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : Пособие для врачей / М. Д. Машковский. – М. : Новая волна, 2008. – 1206 с.
10. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, Л. І. Казак і др. – Вінниця, Нова книга, 2011. – 784 с.
11. Острые отравления лекарственными препаратами : диагностика, меры неотложной терапии / И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Н. А. Горчакова и др. – Киев, Запорожье, 2018. – 100 с.
12. Ohlow, M. J. Phenothiazine : the seven lives of pharmacology's first lead structure / M. J. Ohlow, B. Moosmann // Drug Discov. Today. – 2011. – № 16. – P. 119–131. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.01.001>
13. Chemical structure of phenothiazines and their biological activity / A. Jaszczyszyn, K. Gąsiorowski, P. Świątek et al. // Pharmacol Rep. – 2012. – № 64. – P. 16–23. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(12\)70726-0](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(12)70726-0)
14. Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. ради та автор передмови В. П. Черних. – К. : «МОПІОН», 2016. – 1952 с.
15. Prevention of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting after moderately high to highly emetogenic chemotherapy: comparison of ondansetron, prochlorperazine, and dexamethasone / C. Lindley, S. Goodin, J. McCune et al. // Am. J. Clin. Oncol. – 2005. – № 28. – P. 270–276.
16. Management of adults with acute migraine in the emergency department: the American headache society evidence assessment of parenteral pharmacotherapies / S. L. Orr, B. W. Friedman, S. Christie et al. // Headache. – 2016. – № 56. – P. 911–940. <https://doi.org/10.1111/head.12835>
17. Chua, A. L. Inhaled drug therapy development for the treatment of migraine / A. L. Chua, S. Silberstein // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2016. – № 17. – P. 1733–1743. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1203901>
18. Patniyot, I. R. Acute Treatment therapies for pediatric migraine : a qualitative systematic review / I. R. Patniyot, A. A. Gelfand // Headache. – 2016. – № 56. – P. 49–70. <https://doi.org/10.1111/head.12746>
19. Вертинекс. Кусум Хелтхкер [Електронний ресурс] – Режим доступу : <https://compendium.com.ua/info/220097/vertineks-sup-sup>
20. Прохлорперазин. Міжнародні назви [Електронний ресурс] – Режим доступу : <https://www.drugs.com/international/prochlorperazine.html>
21. Лікарські форми та дозування прохлорперазину [Електронний ресурс] – Режим доступу : <https://www.drugs.com/dosage/prochlorperazine.html>
22. Побічні ефекти прохлорперазину [Електронний ресурс]. – 2018. – Режим доступу : <https://www.rxlist.com/compazine-drug/patient-images-side-effects.htm>
23. Побічні ефекти прохлорперазину [Електронний ресурс] – Режим доступу : http://patientsville.com/medication/prochlorperazine_side_effects.htm#.W9oSXzFwnIU
24. Побічні ефекти прохлорперазину [Електронний ресурс] – Режим доступу : <https://www.ehealthme.com/drug/prochlorperazine/side-effects/>
25. Побічні ефекти прохлорперазину [Електронний ресурс] – Режим доступу : <https://www.everydayhealth.com/drugs/prochlorperazine>
26. A study on the antiemetic effect and extrapyramidal symptoms of prochlorperazine versus perospirone for the control of nausea and vomiting due to opioid introduction / K. Yomiya, D. Takei, H. Kurosawa et al. // Gan To Kagaku Ryoho. – 2013. – № 40. – P. 1037–1041.
27. Frithsen, I. L. Recognition and management of acute medication poisoning / I. L. Frithsen, W. M. Simpson // Am. Fam. Physician. – 2010. – № 81. – P. 316–323.
28. Prochlorperazine-induced cholestasis in a patient with alpha-1 antitrypsin deficiency / A. L. Mindikoglu, A. Anantharaju, G. G. Hartman et al. // Hepatogastroenterol. – 2003. – № 50. – P. 1338–1340.
29. Побічні ефекти прохлорперазину [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <http://pennstatehershey.adam.com/content.aspx?productid=117&pid=1&gid=002615>
30. Antiemetic-induced extrapyramidal symptoms seen by our palliative care team / R. Nakanuno, T. Ito, A. Matsunaga et al. // Masui. – 2010. – № 59. – P. 645–647.
31. Lacasse, H. Systematic review of antipsychotics for the treatment of hospital-associated delirium in medically or surgically ill patients / H. Lacasse, M. M. Perreault, D. R. Williamson // Ann. Pharmacother. – 2006. – № 40. – P. 1966–1973. <https://doi.org/10.1345/aph.1h241>
32. Muñoz A. E. Prochlorperazine-induced extrapyramidal effects mimicking meningitis in a child / A. E. Muñoz // South. Med. J. – 2000. – № 93. – P. 629–630. <https://doi.org/10.1097/00007611-200093060-00022>
33. The safety of prochlorperazine in children: a systematic review and meta-analysis / Lau Moon Lin M., Robinson P. D., Flank J. [et al. // Drug safety. – 2016. – № 39. – P. 509–516. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0398-9>
34. Briggs, G. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk / G. Briggs, R. Freeman, S. Yaffe. – Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2011. – 1728 p.
35. Iliaszenko, J. Gravimetric and spectrophotometric determination of some phenothiazine and imidazole derivatives in coated tablets and tablets / J. Iliaszenko, M. Sokolowska, R. Paruszewski // Acta Pol. Pharm. – 2001. – № 58. – P. 411–413.
36. Bhagwat, G. B. UV Spectrophotometric analysis of Prochlorperazine Maleate and Pyridoxine Hydrochloride in tablet dosage form by simultaneous equation method / G. B. Bhagwat // Int. J. Chem. Tech. Res. – 2013. – № 5. – P. 2309–2316.
37. Qualitative and semi quantitative TLC analysis of certain phenothiazines in human plasma / B. Luminata, M. G. Claudia, D. Mihaelallie et al. // Farmacia. – 2009. – № 57. – P. 542–548.

38. Separation and determination of Trifluoperazine and Prochlorperazine in pharmaceutical preparations by HPLC / J. M. Dhabab, A. H. Al-Ameri, A. H. Taufeeq et al. // Arab. Uni. for Basic & App. Sci. – 2013. – № 13. – P. 14–18. <https://doi.org/10.1016/j.jaubas.2012.08.002>
39. Patel, V. D. Development and validation of reverse phase high performance liquid chromatography method for simultaneous estimation of Behistidine Dihydrochloride and Prochlorperazine maleate in tablet dosage form / V. D. Patel, P. U. Patel // Int. J. Pharm. & Drug Anal. – 2014. – № 2. – P. 369–374.
40. An automated on-line method for simultaneous analysis of phenothiazines in human serum by high-performance liquid chromatography / A. Ruri, A. Tetsuya, K. Takeshi et al. // Forensic Toxicol. – 2007. – № 25. – P. 8–15. <https://doi.org/10.1007/s11419-007-0020-z>
41. Aspect of validation in HPLC method development for pharmaceutical analysis–comparison of validation requirements by FDA, USP and ICH / R. Suresh, V. J. Sree, R. Manavalan et al. // Inter. J. Pharm. Sci. – 2010. – № 1. – P. 123–132.
42. Zavalova, O. Conductometric determination of phenothiazine derivatives / O. Zavalova, J. Zielińska // Acta Polon. Pharm. Drug Res. – 2001. – № 58. – P. 157–161.
43. Voltammetric determination of prochlorperazine and ethopropazine using a gold electrode modified with Decanethiol SAM / Y. Yang, Y. Peng, F. Zhao et al. // Sensors. – 2003. – № 3. – P. 524–533. <https://doi.org/10.3390/s31100524>
44. Formulations and Human urine using capillary electrophoresis with chemiluminescence's detection / J. Francisco, A. Lara, C. Garc et al. // Electrophoresis. – 2006. – № 27. – P. 2348–2359. <https://doi.org/10.1016/j.jaubas.2012.08.002>
45. Quantification of prochlorperazine maleate in human plasma by liquid chromatography–mass spectrometry: Application to a bioequivalence study / M. Yan, Y. G. Zhu, H. D. Li et al. // J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. – 2009. – № 877. – P. 3243–3247. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2009.07.038>
46. Simultaneous determination of Prochlorperazine and its metabolites in human plasma using isocratic liquid chromatography tandem mass spectrometry. / M. Tashiro, T. Naito, Y. Kagawa et al. // Biomed. Chromatogr. – 2012. – № 26. – P. 754–760. <https://doi.org/10.1002/bmc.1725>

REFERENCES

1. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*. (2017). European Drug Report 2017. Available at: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4541/TDAT17001ENN.pdf>
2. Traxtenberg, Y. (2014). *Nauka i praktyka*, 1, 22–37.
3. *The United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC)*. (2017). World Drug Report. Available at: https://www.unodc.org/wdr2017/field/Booklet_2_HEALTH.pdf
4. Dumanskyj, Yu., Kabanova, N. V., Verhuleczkyj, Y. E. (2012). *Medycyna neotlozhnih sostoyanyj*, 5, 121–132.
5. James, L. P., James, L., Abel, K., Wilkinson, J., Simpson, P. M., & Nichols, M. H. (2000). Phenothiazine, Butyrophenone, and Other Psychotropic Medication Poisonings in Children and Adolescents. *Journal of Toxicology : Clinical Toxicology*, 38 (6), 615–623. <https://doi.org/10.1081/clt-100102010>
6. Vasylenko, S., Pleten, V. A., Matvyjchuk, M. S. (2011). *Medycyna neotlozhnih sostoyanyj*, 1–2, 152–153.
7. Olson, K. (2004). *Poisoning & Drug Overdose*. New York : Lange Medical Books/McGraw–Hill, 718 p.
8. *Shcho vidomo pro efektyvnist ta bezpeku likarskykh zasobiv v Ukraini?* (2018). Available at: <https://www.apteka.ua/article/472756>
9. Mashkovskij, M. D. (2008). *Lekarstvennye sredstva: Posobie dlja vrachej*. Moscow : Novaja volna, 1206.
10. Chekman, I., Gorchakova, N. O., Kazak L. I. (2011). *Farmakologiya*. Vinnycya : Nova knyga, 784.
11. Chekman, I., Belenychev, F., Gorchakova, N. (2018). *Ostrye otravlenija lekarstvennyimi preparatami : diagnostika, mery neotlozhnoj terapii*. Kyiv, 100.
12. Ohlow, M., Moosmann, B. (2011). Phenothiazine : the seven lives of pharmacology's first lead structure. *Drug Discovery Today*, 16, 119–131. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.01.001>
13. Jaszczyszyn, A., Gąsiorowski, K., Świątek, P., Malinka, W., Cieślak–Boczula, K., Petrus, J., & Czarnik–Matuszewicz, B. (2012). Chemical structure of phenothiazines and their biological activity. *Pharmacological Reports*, 64 (1), 16–23. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(12\)70726-0](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(12)70726-0)
14. Chernykh, V. P. (2016). *Farmatsevtichna entsyklopediia*. Kyiv : "MORION", 1952.
15. Lindley, C., Goodin, S., McCune, J., Kane, M., Amamoo, M. A., Shord, S., Pham, T., Yowell, S., Laliberte, K., Schell, M., Bernard, S., Socinski, M. A. (2005). Prevention of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting after moderately high to highly emetogenic chemotherapy : comparison of ondansetron, prochlorperazine, and dexamethasone. *Am. J. Clin. Oncol.*, 28, 270–276.
16. Orr, S., Friedman, B. W., Christie, S. Minen, M. T., Bamford, C., Kelley, N. E., Tepper, D. (2016). Management of adults with acute migraine in the emergency department : the American headache society evidence assessment of parenteral pharmacotherapies. *Headache*, 56, 911–940. <https://doi.org/10.1111/head.12835>
17. Chua, A. L., Silberstein, S. (2016). Inhaled drug therapy development for the treatment of migraine. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 17, 1733–1743. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1203901>
18. Patniyot, I. R., Gelfand, A. A. (2016). Acute Treatment therapies for pediatric migraine: a qualitative systematic review. *Headache*, 56, 49–70. <https://doi.org/10.1111/head.12746>
19. *Vertyneks. Kusum Khelkher*. (n.d.). Available at: <https://compendium.com.ua/info/220097/vertineks-sup-sup>
20. *Prochlorperazyn. Mizhnarodni nazvy*. (n.d.). Available at: <https://www.drugs.com/international/prochlorperazine.html>
21. *Likarski formy ta dozuvannia prochlorperazynu*. (n.d.). Available at: <https://www.drugs.com/dosage/prochlorperazine.html>
22. *Pobichni efekty prochlorperazynu*. (2018). Available at: <https://www.rxlist.com/compazine-drug/patient-images-side-effects.htm>
23. *Pobichni efekty prochlorperazynu*. (n.d.). Available at: http://patientsville.com/medication/prochlorperazine_side_effects.htm#.W9oSXzFwnIU
24. *Pobichni efekty prochlorperazynu*. (n.d.). Available at: <https://www.ehealthme.com/drug/prochlorperazine/side-effects/>
25. *Pobichni efekty prochlorperazynu*. (n.d.). Available at: <https://www.everydayhealth.com/drugs/prochlorperazine>
26. Yomiya, K., Takei, D., Kurosawa, H., Kono, B. (2013). A study on the antiemetic effect and extrapyramidal symptoms of prochlorperazine versus perospirone for the control of nausea and vomiting due to opioid introduction. *Gan To Kagaku Ryoho*, 40, 1037–1041.
27. Frithsen, I., Simpson, W. M. (2010). Recognition and management of acute medication poisoning. *Am. Fam. Physician.*, 81, 316–323.
28. Mindikoglu, A., Anantharaju, A., Hartman, G. G., Li, S. D., Villanueva, J., Van Thiel, D. H. (2003). Prochlorperazine–induced cholestasis in a patient with alpha–1 antitrypsin deficiency. *Hepatogastroenterology*, 50, 1338–1340.
29. *Pobichni efekty prochlorperazynu*. (n.d.). Available at: <http://pennstatehershey.adam.com/content.aspx?productid=117&pid=1&gid=002615>
30. Nakanuno, R., Ito, T., Matsunaga, A., Kawamoto, M. (2010). Antiemetic-induced extrapyramidal symptoms seen by our palliative care team. *Masui*, 59, 645–647.
31. Lacasse, H., Perreault, M. M., Williamson, D. R. (2006). Systematic review of antipsychotics for the treatment of hospital-associated delirium in medically or surgically ill patients. *Ann. Pharmacother.*, 40, 1966–1973. <https://doi.org/10.1345/aph.1h241>
32. Muñiz, A. (2000). Prochlorperazine–induced extrapyramidal effects mimicking meningitis in a child. *Southern Medical Journal*, 93, 629–630. <https://doi.org/10.1097/00007611-200093060-00022>
33. Lau Moon Lin, M., Robinson, P. D., Flank, J., Sung, L., Dupuis, L. L. (2016). The safety of prochlorperazine in children : a systematic review and meta-analysis. *Drug safety*, 39 (6), 509–516. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0398-9>
34. Briggs, G., Freeman, R., Yaffe, S. (2011). *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 1728.

35. Iliaszenko, J., Sokołowska, M., Paruszewski, R. (2001). Gravimetric and spectrophotometric determination of some phenothiazine and imidazole derivatives in coated tablets and tablets. *Acta Pol. Pharm.*, 58, 411–413.
36. Bhagwat, G. B. (2013). UV Spectrophotometric analysis of Prochlorperazine Maleate and Pyridoxine Hydrochloride in tablet dosage form by simultaneous equation method. *Int. J. Chem. Tech. Res.*, 5, 2309–2316.
37. Luminita, B., Claudia, M. G., Mihaelallie, D., Luiza, B. I. (2009). Qualitative and semi quantitative TLC analysis of certain phenothiazines in human plasma. *Farmacía*, 57, 542–548.
38. Dhabab, J. M., Al-Ameri, A. H., Taufeeq, A. H., Asso, J. (2013). Separation and determination of Trifluoperazine and Prochlorperazine in pharmaceutical preparations by HPLC. *Arab. Uni. for Basic & App. Sci.*, 13, 14–18. <https://doi.org/10.1016/j.jaubas.2012.08.002>
39. Patel, V. D., Patel, P.U. (2014). Development and validation of reverse phase high performance liquid chromatography method for simultaneous estimation of Betahistine Dihydrochloride and Prochlorperazine maleate in tablet dosage form. *Int. J. Pharm. & Drug Anal.*, 2, 369–374.
40. Ruri, A., Tetsuya, A., Takeshi, K., Hideki, H., Hiroshi, N. (2007). An automated on-line method for simultaneous analysis of phenothiazines in human serum by high-performance liquid chromatography. *Forensic Toxicol.*, 25, 8–15. <https://doi.org/10.1007/s11419-007-0020-z>.
41. Suresh, R., Sree, V. J., Manavalan, R., Vallippan, K. (2010). Aspect of validation in HPLC method development for pharmaceutical analysis-comparison of validation requirements by FDA, USP and ICH. *Inter. J. Pharm. Science*, 1, 123–132.
42. Zavalova, O., Zielińska, J. (2001). Conductometric determination of phenothiazine derivatives. *Acta Polon. Pharm. Drug Res.*, 58, 157–161.
43. Yang, Y., Peng, Y., Zhao, F., Zeng, B. (2003). Voltammetric determination of prochlorperazine and ethopropazine using a gold electrode modified with Decanethiol SAM. *Sensors*, 3, 524–533. <https://doi.org/10.3390/s31100524>
44. Francisco, J., Lara, A., Garc, C., Laura, G., Juan, M., Bosque, S., Ferm, N. (2006). Formulations and Human urine using capillary electrophoresis with chemiluminescence's detection. *Electrophoresis*, 27, 2348–2359. <https://doi.org/10.1016/j.jaubas.2012.08.002>
45. Yan, M., Zhu, Y. G., Li, H. D., Chen, B. M., Ma, N., Lei, Y. Q., Liu, Y. P. (2009). Quantification of prochlorperazine maleate in human plasma by liquid chromatography-mass spectrometry : Application to a bioequivalence study. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 877, 3243–3247. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2009.07.038>
46. Tashiro, M., Naito, T., Kagawa, Y., Kawakami, J. (2012). Simultaneous determination of Prochlorperazine and its metabolites in human plasma using isocratic liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Biomed. Chromatogr.*, 26, 754–760. <https://doi.org/10.1002/bmc.1725>

Відомості про авторів:

Мерзликін С. І., д-р фарм. наук, професор кафедри лікарської та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет.
E-mail: merzlikinserg07@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8736-7689>

Кучер Т. В., канд. фарм. наук, асистент кафедри фармацевтичної хімії, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України». E-mail: kucher_tv@tdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9879-5590>

Степаненко В. І., канд. фарм. наук, доцент кафедри лікарської та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет.
E-mail: volstep58@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1381-8015>

Погосян О. Г., канд. фарм. наук, доцент кафедри лікарської та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет.
E-mail: olenapogosyan64@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6011-1445>

Information about authors:

Merzlikin S., Doctor of Pharmaceutical Science, professor, professor of the Department of Drug and analytical toxicology, National University of Pharmacy. E-mail: merzlikinserg07@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8736-7689>

Kucher T., Candidate of Pharmaceutical Science, assistant of the Department of Pharmaceutical Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University. E-mail: kucher_tv@tdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9879-5590>

Stepanenko V., Candidate of Pharmaceutical Science, assistant professor of the Department of Drug and analytical toxicology, National University of Pharmacy. E-mail: volstep58@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1381-8015>

Pogosyan O., Candidate of Pharmaceutical Science, assistant professor of the Department of Drug and analytical toxicology, National University of Pharmacy. E-mail: olenapogosyan64@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6011-1445>

Сведения об авторах:

Мерзликін С. І., д-р фарм. наук, професор кафедри лікарської та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет. E-mail: merzlikinserg07@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8736-7689>

Кучер Т. В., канд. фарм. наук, асистент кафедри фармацевтичної хімії, ГВУЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України». E-mail: kucher_tv@tdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9879-5590>

Степаненко В. І., канд. фарм. наук, доцент кафедри лікарської та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет. E-mail: volstep58@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1381-8015>

Погосян О. Г., канд. фарм. наук, доцент кафедри лікарської та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет. E-mail: olenapogosyan64@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6011-1445>

Надійшла до редакції 11.04.2019 р.