



УДК615.218.2

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРИМЕРЕ ЦЕТИРИЗИНА

**Н.А. ПИСАРЕВА, О.О. НОВИКОВ  
Д.И. ПИСАРОВ, М.Ю. НОВИКОВА  
В.Е. ЛЕВЧЕНКО, Д.В. ВОЛКОВ  
Д.А. ФАДЕЕВА, Л.В. ТИТАРЕВА**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: novikov@bsu.edu.ru*

В статье приведены некоторые данные о фармакологической и токсикологической характеристике антигистаминных средств на примере цетиризина. Анализ литературных данных позволил подтвердить значительный интерес современных исследователей к проблеме, касающейся исследования побочных эффектов у антигистаминных препаратов, и способов их устранения

Ключевые слова: аллергические заболевания, антигистаминные препараты, цетиризин

По данным мировой статистики, аллергическими заболеваниями страдает пятая часть населения нашей планеты, а в структуре аллергозов около 80% составляют больные аллергодерматозами, причем с ежегодной тенденцией их роста. Аллергия (повышенная чувствительность организма, готовность организма к аллергическим реакциям) в настоящее время рассматривается как сложное системное иммунное расстройство, при котором нарушаются все уровни клеточной и гуморальной регуляции [1].

Иммунологический конфликт, который всегда является вторичной иммунной реакцией, развивается под генетическим контролем в сенсibilизированном организме, как правило, на повторный контакт со специфическим антигеном. При этом важнейшим противовоспалительным и вазоактивным медиатором, вызывающим развитие основных клинических проявлений аллергии, является гистамин, эффекты которого связаны с его действием на разные типы рецепторов клеток ( $H_1$ -,  $H_2$ -,  $H_3$ -рецепторы), локализирующихся на наружной поверхности цитоплазматической мембраны [1].

Цетиризина дигидрохлорид по химической классификации относится к производным пиперазина.

Цетиризин является функциональным антагонистом гистаминовых  $H_1$  рецепторов и не влияет на  $H_2$  рецепторы. Препарат действует быстро, сильно и продолжительно. Относится к группе противоаллергических средств II поколения. Благодаря значительно высокой, по отношению к гидроксизину, полярности молекулы, действующее вещество практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому не вызывает нежелательных седативных эффектов. Эффективно подавляет периферические рецепторы типа  $H_1$ , при этом практически не влияет на подобные рецепторы в ЦНС. Благодаря такому избирательному действию, не блокирует холинергических и серотонинергических  $5HT_2$ , допаминергических  $D_2$ , адренергических  $\alpha_1$  и мускариновых рецепторов, что присуще антигистаминным препаратам первого поколения [2].

Цетиризин оказывает антигистаминное действие двухфазно. В начальной фазе аллергической реакции уменьшает количество эндо- и экзогенного гистамина в непосредственной близости периферических  $H_1$ -гистаминовых рецепторов и тормозит вызванную ими аллергическую кожную реакцию, проявляющуюся покраснением и появлением пузырей. В поздней фазе подавляет миграцию воспалительных клеток (в основном, эозинофилов) к месту аллергической реакции и снижает количество выделяемых клетками медиаторов, которые могут привести к повреждению слизистой оболочки дыхательных путей и способствовать развитию бронхиальной астмы. Цетиризин, уменьшая гиперчувствительность бронхов, блокирует развитие бронхоспазма, вызванного гистамином. Препарат значительно снижает проницаемость сосудов слизистой оболочки носа и уменьшает количество эозинофилов в них. Подавляет развитие кожных реакций, вызванных антигенами трав, реактивом 48/80 и действием нейропептидов типа VIP и субстанцией P [2].

Противоаллергическое действие цетиризина исследовано на большой группе экспериментальных моделей. Эксперимент на бенгальских собаках показал, что 3% рекомендуемой дозы цетиризина выделяется с молоком. Проникновение цетиризина в мозг крыс является несущественным. Низкие концентрации цетиризина могут тормозить процесс провокации гиста-



мином и анафилаксию у гвинейских свиней и предотвращать у собак развитие гипотонии. Цетиризин не влияет на язвенные процессы, что доказывает его избирательное воздействие на гистаминовые  $H_1$  рецепторы. Испытания *ex vivo* на мышах, которым систематически вводили цетиризин, не выявили влияния на  $H_1$  рецепторы в мозге. Двухлетнее исследование канцерогенных свойств и генеративной функции у крыс, которые получали дозы цетиризина, соответственно, в 15 раз и 28 раз превышающие максимальную рекомендуемую дозу для людей, не выявило существенных изменений [2]. В несколько раз превышение рекомендуемых доз не приводит к появлению симптомов токсического действия препарата (в экспериментах на животных с фармакокинетическим профилем, подобным человеческому, отмечено, что доза  $LD_{50}$  является по крайней мере в 500 раз большей, чем рекомендуемая доза).

В одиночных случаях возможные транзиторные побочные эффекты, в частности головная боль, утомление, возбуждение, слабость, ксеростомия (сухость во рту), проявления кожных аллергических реакций, повышенная утомляемость, ларингит, боль в животе, кашель, диарея, носовое кровотечение, бронхоспазм, тошнота, рвота, ангионевротический отек. У отдельных пациентов наблюдались реакции повышенной чувствительности и проявления печеночной дисфункции (гепатит, повышение активности трансаминаз) [3]. Симптомом передозировки препаратом может быть сонливость. В случае передозировки у детей может развиваться возбуждение. Однако в случае подозрения отравления препаратом следует как можно быстрее вызвать рвоту и провести промывание желудка и немедленно обратиться к врачу. Специфического антидота при отравлении цетиризином нет [2, 4].

Следует помнить, что в общем тяжесть отравления антигистаминными препаратами определяется не только количеством принятого внутрь вещества, но и степенью индивидуальной чувствительности к нему [5]. Дети раннего возраста особенно чувствительны к этой группе препаратов [6]. Клиника отравления во многом сходна с картиной отравления атропинсодержащими веществами, что может быть связано с холинолитическим действием антигистаминных средств. Они избирательно влияют на такие образования центральной нервной системы, как ретикулярная формация ствола мозга, вестибулярный анализатор, мозжечок. Имеется также выраженный тропизм по отношению к сосудистой системе.

Основным в клинической картине отравления является психомоторное возбуждение с яркими зрительными галлюцинациями [6]. Продолжительность этого состояния составляет 10-12 ч. Оно может предшествовать фазе нарушения сознания или развиваться после нее. Клиника нарушения сознания проявляется чаще оглушенностью или повышенной сонливостью, при тяжелых отравлениях может быть кома различной глубины. У большей части больных в фазе возбуждения наблюдаются различного характера судороги: миоклонические подергивания отдельных мышечных групп, единичные или повторные генерализованные припадки.

В период возбуждения наблюдаются также такие неврологические симптомы, как мидриаз, повышение мышечного тонуса и сухожильных рефлексов, тремор конечностей, динамическая и статическая атаксия [6]. Сопор или кома сопровождается сужением зрачков, снижением мышечного тонуса, гипорефлексией. Вегетативные расстройства включают гиперемию и сухость кожных покровов и слизистых оболочек, учащение дыхания, тахикардию, повышение артериального давления. На ЭЭГ регистрируются отдельные высокоамплитудные острые и медленные волны, возникающие в любом участке коры мозга.

Первая помощь при отравлении антигистаминными препаратами: промыть пострадавшему желудок с помощью зонда или искусственного вызывания рвотного рефлекса, в завершение промывания использовать взвесь активированного угля; после промывания желудка ввести солевое слабительное [7]. В качестве препарата с противоположным действием применяют аминостигмин, который вводят двукратно с интервалом в 15-20 мин. Используются также галантамин и прозерин. При судорогах вводят диазепам или натрия оксибутират (100-150 мг/кг массы тела). При тяжелых отравлениях антигистаминными препаратами показан гемодиализ.

Характерное описание пострадавшего от отравления антигистаминными препаратами: сумасшедший, как шляпник, горячий, как заяц, сухой, как лист, красный, как свекла [7]. Сравнение «сумасшедший, как шляпник» связано с аналогичными нарушениями мозговой деятельности у изготовителей шляп, возникающими в результате хронического отравления ртутью, использовавшейся ими когда-то в работе.

В свою очередь, антигистаминные препараты часто используются в суицидальных целях.

При изучении 3300 случаев несмертельных отравлений по материалам Санкт-Петербургского центра по лечению отравлений М.И. Круть с соавт. показали, что общее коли-



чество этих отравлений за последние десятилетия увеличилось более чем в 1,5 раза, а отравления лекарственными средствами – в 2 раза. При изолированном приеме только одного лекарственного препарата, как отмечают авторы, ведущее место занимали отравления транквилизаторами, антигистаминными препаратами, нейролептиками и снотворными средствами, причем из антигистаминных препаратов чаще всего использовался димедрол (85-90%) [8].

Выбор средств для совершения суицидальных попыток неоднороден в зависимости от возраста. Так, у лиц 15-19 лет преобладают микстные отравления с преимущественным использованием препаратов из «домашней аптечки» (35,6%), или приемом антигистаминных средств (21,9%) [9].

Таким образом, необходим жесткий контроль за оборотом антигистаминных средств на каждом этапе их хождения и использования, в том числе, а возможно и прежде всего, при хранении в домашних условиях.

#### **Вывод.**

К сожалению, аллергии и их симптоматическое проявление стали неотъемлемой частью жизни современного общества. Организм людей может быть сенсibilизирован к различным веществам, окружающим нас в повседневной жизни, и избежать контакта с аллергенами зачастую бывает невозможно [10].

Анализ данных литературы позволил подтвердить значительный интерес современных исследователей к данной проблеме, касающийся в том числе и исследования побочных эффектов у антигистаминных препаратов, и способов их устранения [10].

Можно сделать обоснованный вывод, что, с одной стороны, благодаря накоплению знаний в области химии и фармакологии соединений с антигистаминной активностью и, с другой стороны, нормированному контролю их реализации в аптечных организациях [11] возможно значительное снижение рисков их использования.

#### **Литература**

1. Антигистаминные средства в комплексной терапии аллергозов – критерии выбора [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://consilium.com.ua/stuff/doctor/Allergologiyaimmunologiya/Drugie-allergicheskie-zabolevaniya/Antigistaminnye-sredstva-v-kompleksnoi-terapii-allergozov-kriterii-vybora/> (дата обращения 28.11.2013).
2. Америктил [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.vidal.by/poisk\\_preparatov/amertil\\_36404.htm](http://www.vidal.by/poisk_preparatov/amertil_36404.htm) (дата обращения 28.11.2013).
3. Америктил при аллергии [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://my-allergy.ru/traditsionnaya-medsina/amertil-pri-allergii.html> (дата обращения 28.11.2013).
4. Левин, Я.И. Антигистаминные препараты и седация / Я.И. Левин, Г.В. Ковров // Аллергология. – 2002, № 3, – С. 21-22.
5. Альберт, А. «Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии» / Пер с англ. в 2 т. Т.1. – М.: Медицина, 1989.
6. Отравление антигистаминными препаратами. Неотложная терапия лекарственных отравлений [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://meduniver.com/Medical/Neurology/1053.html> (дата обращения 28.11.2013).
7. Первая помощь при отравлении антигистаминными препаратами [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.sweli.ru/zdorove/medsina/pervaya-pomosch/pervaya-pomosch-pri-otravlenii-antigistaminnyimi-preparatami.html> (дата обращения 28.11.2013).
8. Острые отравления димедролом (клинико-экспериментальное исследование) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://medical-diss.com/medicina/ostrye-otravleniya-dimedrolom-kliniko-eksperimentalnoe-issledovanie> (дата обращения 25.11.2013).
9. Исследование суицида как следствия социально-психологической дезадаптации личности [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://otherreferats.allbest.ru/psychology/00200094\\_0.html](http://otherreferats.allbest.ru/psychology/00200094_0.html) (дата обращения 25.11.2013).
10. Антигистаминные лекарственные средства [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.bibliofond.ru/view.aspx?id=603932> (дата обращения 28.11.2013).
11. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.05.0007-2003 «Правила отпуска (реализации) лекарственных средств в аптечных организациях. Основные положения». Приказ Министерство здравоохранения Российской Федерации № 80 от 4 марта 2003 г. Зарегистрирован в Минюсте РФ 17 марта 2003 г. № 4272.



---

## **PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ANTIHISTAMINES FOR EXAMPLE CETIRIZINE (REVIEW)**

**N.A. PISAREVA, O.O. NOVIKOV  
D.I. PISAREV, V.E. LEVCHENKO  
D.A. FADEEVA, M.U. NOVIKOVA  
L.V. TITAREVA**

*Belgorod National  
Research University*

*e-mail: novikov@bsu.edu.ru*

The article presents some data on the pharmacological and toxicological properties of antihistamines on the example of cetirizine. Analysis of published data has confirmed the great interest of modern researchers to the problem concerning the side effects in studies of antihistamines, and their solutions

Key words: allergies, antihistamines, cetirizine.