



УДК: 614.35:615.218.2

ГОСТРА ІНГАЛЯЦІЙНА ТОКСИЧНІСТЬ АНТИГІСТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ – ДІАЗОЛІНУ, ЛОРАТАДИНУ ТА ДЕЗЛОРАТАДИНУ

Б.П. Кузьмінов, доктор мед. наук, професор, Т.С. Зазуляк, кандидат біол. наук, О.Б. Кузьмінов, Т.А. Альохіна, В.А. Туркіна, кандидат біол. наук, О.А. Брейдак
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

РЕЗЮМЕ. Проведено оцінку гострої інгаляційної токсичності антигістамінних препаратів - діазоліну, лоратадину та дезлоратадину. Для моделювання інгаляційного шляху надходження використовували інтраназальне введення суспензії препаратів у стерильному фізіологічному розчині білим шуром-самкам.

Встановлено, що при інгаляційному шляху надходження діазолін, лоратадин та дезлоратадин не викликають розвитку клінічної картини гострого інгаляційного отруєння, однак спричиняють зміну інтегральних та специфічних показників гомеостазу білих щурів. Пороговий рівень гострої інгаляційної дії становить для діазоліну 1050 мг/м³; для лоратадину - 900 мг/м³; для дезлоратадину - 150 мг/м³. За параметрами гострої інгаляційної токсичності діазолін та лоратадин відносяться до речовин надзвичайно токсичних, дезлоратадин – до речовин високотоксичних.

Ключові слова: діазолін, лоратадин, дезлоратадин, інгаляційна токсичність.

Алергічні захворювання за своєю поширеністю посідають третє місце після серцево-судинних і онкологічних захворювань у людини [1].

У багатьох країнах світу поширеність алергічних захворювань серед міського і сільського населення, що проживає в регіонах з високорозвиненим економічним потенціалом, коливається від 10 % до 30 % [2]. За даними ВООЗ у 2015 році половина мешканців європейського континенту страждатиме на алергію [3]. Близько 10 мільйонів жителів України мають різні прояви алергії, що вимагає призначення антигістамінних препаратів (АГП) [4].

АГП відносяться до числа лікарських засобів, які найбільш широко використовуються у всьому світі пацієнтами різного віку [5]. В Україні продається понад 70 торгових марок таких медикаментів, а кількість компаній-виробників перевищує 50. Однак потреба в АГП настільки висока, що темпи зростання їх продажів перевищують середні по ринку, а це означає, що в сегменті є місце для появи нових виробників і розвитку вже присутніх [6].

АГП представлено різноманітними за хімічною будовою сполуками, які об'єднані структурною схожістю з гістаміном – природним регулятором життєво важливих функцій організму [7]. Виділившись з депо, гістамін взаємодіє з гістаміновими рецепторами. Нині відомо чотири типи гістамінових рецепторів: H1, H2, H3 і H4, які розрізняються за будовою, локалізацією і фізіологічними ефектами, що виникають при їхній активації і блокаді [8]. АГП конкурентно зв'язуються і блокують H1-рецептори, розташовані в гладких м'язах бронхів, артерій, травної системи і сечового міхура, в нервових закінченнях шкіри, в структурах

екзокринних залоз, а також у тканинах серця і головного мозку. Ці ефекти є особливо значущими за таких станів, де гістамін відіграє ключову патогенетичну роль. До таких станів відносяться алергічні реакції негайного типу, а також гіперчутливість неалергічного генезу, пов'язана з гістаміноліберациєю (реакції на введення рентгеноконтрастних засобів, декстранів та інших медикаментів). Блокада H1-рецепторів за цих станів призводить до пригнічення викликаних гістаміном вазодилатації, гіперемії, ексудації і свербіння [9].

АГП за часом впровадження в медичну практику поділяють на лікарські засоби I, II і III покоління. В Україні промислово випускається 8 АГП, з них 5 препаратів I покоління (димедрол, феністил, супрастин, діазолін, кетотифен), 2 препарати II покоління (цетиризин, лоратадин) та 1 препарат III покоління (дезлоратадин) (табл. 1).

Провідну роль у виникненні професійних отруєнь у хіміко-фармацевтичному виробництві відіграє надходження токсичних речовин через дихальні шляхи. В рамках розробки гігієнічних нормативів допустимого вмісту в повітрі робочої зони проведено оцінку гострої інгаляційної токсичності діазоліну (I покоління АГП), лоратадину (II покоління АГП) та дезлоратадину (III покоління АГП).

Мета роботи: оцінка гострої інгаляційної токсичності діазоліну, лоратадину та дезлоратадину.

Матеріали та методи дослідження

Діазолін - 3-Метил-9-бензил-1,2,3,4-тетрагідрокарболіна нафталін-1,5-дисульфоната 5-нітро-8-хінолінол. Синоніми: Мебгідролін, Омерил. CAS №: 524-81-2. Емпірична форму-



Антигістамінні препарати виробництва України

Назва препарату	Виробник
Димедрол	ВАТ "Біофарма", м. Київ ПАТ "Київський вітамінний завод", м. Київ ВАТ "Луганський ХФЗ", м. Луганськ Харківське державне фармацевтичне підприємство "Здоров'я народу", м. Харків ПАТ "Галичфарм" Фармацевтичної корпорації "Артеріум", м. Львів Фармацевтична фірма "Дарниця", м. Київ
Феністил	Харківське державне фармацевтичне підприємство "Здоров'я народу", м. Харків
Супрастин	ПрАТ "ЛЕКХІМ-ХАРКІВ", м. Харків
Діазолін	ПАТ "Фармак", м. Київ
Кетотифен	ПАТ НВЦ "Боршагівський ХФЗ", м. Київ ПрАТ "ЛЕКХІМ-ХАРКІВ", м. Харків ПАТ "Монфарм", м. Черкаси
Цетиризин	Фармацевтична компанія "Астрофарм", м. Вишневе
Лоратадин	ПАТ "Фармак", м. Київ ПрАТ "ЛЕКХІМ-ХАРКІВ", м. Харків Фармацевтична фірма Дарниця, м. Київ ПАТ "Київмедпрепарат" Фармацевтичної корпорації "Артеріум", м. Київ
Дезлоратадин	ПАТ "Фармак", м. Київ

ла: $C_{19}H_{20}N_2$, молекулярна маса: 276,376. За зовнішнім виглядом — білий або білий з кремовим відтінком кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді та в органічних розчинниках. Виробник субстанції "ФАРМАХІМ", м. Шостка (Україна).

Лоратадин — етиловий ефір-4-(8-хлор-5,6-дигідро-11Н-бензо-[5,6] циклогепта-[1,2-в] піридин-11-іліден)-1-піперидинкарбонової кислоти. Емпірична формула: $C_{22}H_{23}N_2ClO_2$. Синоніми: Веро-Лоратадин, Кларитин, Ломелан, Лоратин, Кларотадин. Хімічний клас — ефіри двоосновних органічних кислот, CAS № 79794-75-5. Молекулярна маса 382,9. За зовнішнім виглядом — це порошок білого кольору, помірно розчинний у воді, дуже мало розчинний в гексані, практично нерозчинний в спирті і хлороформі. Температура плавлення: 131-137°C. Виробник субстанції "FARMA-CHEM SA Chem Limited", Індія.

Дезлоратадин — 8-хлор-6,11-дигідро-11-(4-піперидиніліден)-5Н-бензо[5,6] циклогепта [1,2-в] піридин. Емпірична формула:

$C_{19}H_{19}ClN_2$. Синоніми: Делот, Кларамакс, Кларинекс, Ларинекс, Лоратек, Лордестин, НеоКларитин, Едем, Еридез, Еріус, Еслотин. CAS №: 100643-71-8. Молекулярна маса: 310,82. За зовнішнім виглядом — це порошок від білого до кремового кольору, помірно розчинний у воді, розчинний в етиловому та метиловому спиртах, диметилсульфоксиді, хлороформі. Температура плавлення: 155-160°C. Виробник субстанції "CADILA HEALTHCARE LTD", Індія.

Вивчення інгаляційної токсичності діазоліну, лоратадину, дезлоратадину включало визначення середньосмертельної концентрації (CL_{50}) і порога гострої інгаляційної дії (Lim_{ac}). Дослідження проведені на нелінійних білих щурах-самках (маса 120-130 г, вік близько 2-2,5 місяця). Тварини утримувалися в умовах віварію Львівського національного медичного університету на стандартному харчовому раціоні згідно з правилами "належної лабораторної практики" (GLP) та дотриманням загальних етичних принципів експериментів на твари-



нах, прийнятих 1 Національним конгресом з біоетики (Київ, 2000). Для досліду відбирали здорових особин з нормальною поведінковою активністю, організовуючи в рівноцінні групи по 10 тварин.

Для моделювання інгаляційного шляху надходження відповідно до методичних вказівок [10] використовували інтраназальне введення суспензії препаратів у стерильному фізіологічному розчині. Суспензію вводили білим щурам за допомогою піпетки з тупим кінцем у кількості 0,05-0,25 мл.

Перерахунок введеної дози препаратів на концентрацію в повітрі, що вдихається, здійснювали за формулою:

$$D = K \times V, \quad (1)$$

де

K – концентрація препарату, мг/м³;

D – доза препарату (мг), введена тварині;

V – об'єм повітря, що вдихається (м³);

Тваринам контрольної групи вводили аналогічний обсяг стерильного фізіологічного розчину. Період спостереження становив 14 діб. Реєстровані показники: летальність, час загибелі, симптоматика отруєння, загальний стан і поведінка, споживання корму та води визначали щодня; вага до початку експерименту, на 7-й і 14-й дні спостереження.

Вибір критеріїв оцінки токсичної дії препаратів при визначенні Lim_{ac} проводили з урахуванням літературних даних та результатів власних досліджень при внутрішньошлунковому введенні. Критеріями токсичної дії на організм тварин були: загальний стан тварин, вміст гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів у крові, лейкоцитарна Z_{ac} формула, активність АсАТ, АлАТ, білірубін, тімолова проба, лужна фосфатаза, загальний білок, сечовина, креатинін, хлориди (в сироватці крові), циркулюючі імунотоксини (в сироватці крові), поведінкові реакції, СПП, тіопенталовий сон, морфологічні зміни у внутрішніх органах. На підставі отриманих експериментальних даних розраховували $Z_{ac} = CL_{50}/Lim_{ac}$.

Результати досліджень та їх обговорення

Однократне інтраназальне введення діазоліну білим щурам в кількості, що відповідає концентрації 2000,0 мг/м³, викликало у тварин через 20-30 хв. після введення препарату адинамію, яка тривала упродовж 5-6 годин. Також була знижена реакція на зовнішні подразники, частота дихання становила 54-59 дихальних рухів за хв. Загибелі тварин за весь період спостереження не відмічено. Використовуючи рівняння кореляційної регресії № 46, 47 методичних вказівок [11], розрахована CL_{50} діазоліну для білих щурів, яка дорівнює 2818,0 мг/м³

(2 клас небезпеки) згідно з ГОСТ 12.1.007-76.

При встановленні Lim_{ac} діазоліну препарат вводили тваринам в дозах, що відповідали концентраціям 115,0 мг/м³, 350,0 мг/м³ та 1050,0 мг/м³.

У піддослідних тварин, яких піддавали впливу препарату в концентрації 1050 мг/м³, на другу добу спостерігалось статистично достовірне збільшення кількості лейкоцитів крові на 24,1%, циркулюючих імунотоксинів на 38,5% та зменшення сумарно-порогового показника (СПП) на 30,8%. Зміни решти досліджуваних показників у всіх концентраціях не мали статистичної достовірності. В якості Lim_{ac} діазоліну при однократному інгаляційному впливові визначена концентрація 1050,0 мг/м³.

Інтраназальне введення білим щурам лоратадину в дозах у перерахунку на концентрацію, яка вдихається в повітрі, становила 1000,0 мг/м³, загибелі тварин не було впродовж всього періоду спостереження, але мало місце порушення ритму дихання. Стан тварин нормалізувався через 2-3 години по закінченні експерименту. Розрахована CL_{50} лоратадину для білих щурів дорівнює 1699,9 мг/м³ (2 клас небезпеки), згідно з ГОСТ 12.1.007-76.

При встановленні Lim_{ac} лоратадину препарат вводили тваринам у дозах, що відповідали концентраціям 100,0 мг/м³, 300,0 мг/м³ та 900,0 мг/м³.

Результати оцінки гематологічних показників (гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів) та лейкоформули (базофілів, еозинофілів, нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів) свідчать, що загальна кількість лейкоцитів під дією препарату збільшувалась в усіх дослідних групах на першу і другу добу експерименту. Однак статистичної достовірності ці зміни досягали лише в першу добу під впливом лоратадину в концентрації 900 мг/м³.

Змін біохімічних показників, зокрема вмісту загального білка, сечовини, креатиніну, активності АлАТ, АсАТ та лужної фосфатази у сироватці крові дослідних білих щурів порівняно з контрольною групою виявлено не було.

Під впливом максимального рівня лоратадину 900 мг/м³ на другу добу експерименту зафіксовано збільшення циркулюючих імунних комплексів на 52,33%.

Сумарно-пороговий показник, що характеризує загальний стан нервової системи (центральної і вегетативної), у щурів, затруєних лоратадином у дозі, що відповідає концентрації 900 мг/м³, змінився на 36,2%, тобто в бік зменшення по відношенню до контрольних значень, а у експериментальних тварин інших груп, які зазнали впливу препарату, відповідно в концентраціях 100,0 мг/м³ та 300,0 мг/м³, даний показник був нижче контролю, але недосто-



Таблиця 2

Показники гострої інгаляційної токсичності діазоліну, лоратадину і дезлоратадину

Назва препарату	CL ₅₀	Lim _{ac}	Z _{ac}	Клас небезпеки згідно з ГОСТ 12.1.007-7
Діазолін	2818,0 мг/м ³	1050,0 мг/м ³	2,68	1
Лоратадин	1699,9 мг/м ³	900 мг/м ³	1,88	1
Дезлоратадин	1039 мг/м ³	150,0 мг/м ³	6,92	2

вірно. Також спостерігались зміни вертикальної активності, які у щурів під впливом максимального рівня лоратадину досягали 55,3 %.

Lim_{ac}, встановлений за критерієм зміни інтегральних і специфічних показників, знаходився на рівні 900 мг/м³.

Інтраназальне введення білим щурам дезлоратадину в дозах, що в перерахунку на концентрацію, яка вдихається в повітрі, становила 1000 мг/м³, загибелі тварин не викликало впродовж всього періоду спостереження.

Після введення речовини у білих щурів порушувався ритм дихання. Стан тварин нормалізувався через 2-3 години по закінченні експерименту.

Розрахована CL₅₀ дезлоратадину для білих щурів дорівнює 1039 мг/м³ (2 клас небезпеки) згідно з ГОСТ 12.1.007-76.

З метою визначення Lim_{ac} дезлоратадину препарат вводили білим щурам у дозах, що відповідало в перерахунку на концентрації 15 мг/м³, 50 мг/м³ та 150 мг/м³. У підслідних тварин, яких піддавали впливу препарату в концентрації 150 мг/м³, на другу добу спостерігалось статистично достовірне зменшення рівнів гемоглобіну на 10,2%, хлоридів у сировотці крові на 7,99% та статистично достовірне збільшення рівня АЛТ на 65,21%. Решта досліджуваних показників суттєво не відрізнялась від контролю.

В якості порогової концентрації дезлоратадину (Lim_{ac}) при однократному інгаляційному впливові прийнята концентрація 150,0 мг/м³.

Таким чином, за інгаляційного шляху надходження діазолін, лоратадин та дезлоратадин не викликають розвитку клінічної картини гострого інгаляційного отруєння, однак спричиняють зміну інтегральних показників гомеостазу білих щурів. Пороговий рівень однократної інгаляційної дії дезлоратадину в 6 разів нижче порогового рівня лоратадину та в 7 разів нижче порогового рівня діазоліну (табл. 2)

За зоною гострої інгаляційної дії, яка свідчить про можливість розвитку гострого отруєння, найбільш небезпечні діазолін (Z_{ac}=2,68, 1 клас небезпеки) та лоратадин (Z_{ac}=1,88, 1 клас небезпеки). Для дезлоратадину цей показник становить 6,92 – 2 клас небезпеки.

Висновки

1. Порогові рівні, які при інгаляційному надходженні спричиняють зміну інтегральних та специфічних показників, становлять: для діазоліну 1050 мг/м³; для лоратадину – 900 мг/м³; для дезлоратадину – 150 мг/м³.

2. За параметрами гострої інгаляційної токсичності діазолін та лоратадин відносяться до речовин надзвичайно токсичних, дезлоратадин – до речовин високотоксичних.

ЛІТЕРАТУРА

1. Федоскова Т.Г. Роль аллергических заболеваний в общеклинической практике / Т.Г. Федоскова, Н.И. Ильина // Рус. мед. журн. – 2004. – Т. 12, № 14. – С. 876–885.
2. Дрынов Г.И. Современная методология диагностики и терапии аллергических и аллергопаразитарных заболеваний: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук: спец. 03.02.11 “Паразитология”, 14.00.36 “Аллергология и иммунология” / Дрынов Г.И. – Москва, 2010. – 38с.
3. Кириченко Л.Н. Использование препарата Цетиризин Гексал в лечении аллергических заболеваний у детей / Л.Н. Кириченко // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 7. – С. 3.
4. Пухлик Б.М. Аллергия и антигистаминные препараты в свете правил дорожного движения / Б.М. Пухлик // Здоровье Украины. – 2008. – № 23–24. – С. 57–58.
5. Мурзина Э.А. Современные антигистаминные препараты в лечении заболеваний аллергической природы / Э.А. Мурзина // Внутрішня медицина. – 2008. – № 3. – С. 55–59.
6. Васильев Ф. Обзор сегментов сезонных препаратов на фармацевтике Украины [Електронний ресурс] / Ф. Васильев // Провизор. – 2007. – № 22. – Режим доступа: http://www.provisor.com.ua/archive/2007/N22/season_prod_2_2_2.php
7. Бішко О. Гістамін і блокатори гістамінових рецепторів. Структурні та функціональні аспекти / О. Бішко // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2012. – Вип. 60. – С. 40–57.
8. Лесик Д.В. Роль гистамина, рецепторов H1, H2, H3/H4-типа и оксида азота в регуляции синтеза IgE в норме и при поллинозе : автореферат дисс. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.36 – “Аллергология и иммунология” / Лесик Д.В. – Краснодар, 2007. – 20 с.
9. Борисова Е.О. Антигистаминные препараты: вопросы безопасности/ Е.О. Борисова // Лечебное дело. – 2005. – № 2. – С. 37–43.
10. Обґрунтування гранично допустимих концентрацій



лікарських засобів у повітрі робочої зони і в атмосферному повітрі населених місць. Методичні вказівки / Укл.: МОЗ України. – К., 2005. – 19 с.
11. Методические указания по применению расчетных и экс-

пресс-экспериментальных методов при гигиеническом нормировании химических соединений в воде водных объектов: МУ-№1943-78 [Утв. МЗ СССР 08.12.78 г. – М., 1979. – 27 с.

ОСТРАЯ ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТОКСИЧНОСТЬ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ – ДИАЗОЛИНА, ЛОРАТАДИНА И ДЕЗЛОРАТАДИНА
Б.П. Кузьминов, Т.С. Зазуляк, А.Б. Кузьминов, Т.А. Алехина, В.А. Туркина, А.А. Брейдак

РЕЗЮМЕ. Проведена оцінка гострої інгаляційної токсичності антигістамінних препаратів - діазоліна, лоратадіна та дезлоратадіна. Для моделювання інгаляційного впливу використовували інтраназальне введення суспензії препаратів в стерильному фізіологічному розчині білим крысам-самкам. Установлено, що при інгаляційному шляху поступлення діазолін, лоратадин та дезлоратадин не викликають розвитку клінічної картини гострого інгаляційного отруєння, однак змінюють інтегральні показники гомеостазу білих крыс. Пороговий рівень однократного інгаляційного дії діазоліна становить 1050 мг/м³; лоратадіна - 900 мг/м³; дезлоратадіна - 150 мг/м³. По параметрам гострої інгаляційної токсичності діазолін та лоратадин відносяться до речовин особливо токсичних, дезлоратадин – до речовин високотоксичних.

Ключевые слова: діазолін, лоратадин, дезлоратадин, інгаляційна токсичність.

ANTIHISTAMINES ACUTE INHALATION TOXICITY – DIAZOLINE, LORATADINE AND DESLORATADINE

B. Kuzminov, T. Zazulyak, O. Kuzminov, T. Alyokhina, V. Turkina, O. Breydak

SUMMARY. The acute inhalation toxicity estimate of antihistamines - diazoline, loratadine and desloratadine. The study used a non-linear white female rats (120-130 g weight, the age of 2-2.5 months). The animals were kept in a vivarium of Lviv National Medical University on a standard diet, in accordance with the rules of "good laboratory practice" (GLP) and the general ethical principles of animal experimentation. Healthy animals with normal behavioral activity were selected for studies. Experimental groups consisted of ten animals.

To simulate inhalation using intranasal suspension preparations in sterile saline.

Intranasal administration of drugs as a suspension in sterile saline was used for simulating an inhalation. 0.05-0.25 ml of suspension was administered to white rats using a pipette with a blunt end. Animals from the control group have received the same volume of sterile saline. The observation period was 14 days. Mortality rate, time of the death, symptoms of poisoning, general condition and behavior, feed and water consumption were detected during the observation. Animals were weighed prior to the experiment, on the 7th and 14th days of observation.

The criteria for toxic effects of drugs on animals at a certain threshold inhalation were hematological, biochemical, and functional performance.

It was found that the inhalation route of exposure of diazoline, loratadine and desloratadine does not cause the development of the clinical picture of acute inhalation poisoning, however, alter the integral indicators of homeostasis of white rats. The threshold level of a single inhalation action for diazoline is 1050 mg / m³; for loratadine - 900 mg / m³; for desloratadine - 150 mg / m³. On the parameters of acute inhalation toxicity diazoline and loratadine are extremely toxic substances, desloratadine is highly toxic substance.

Key words: diazolin, loratadine, desloratadine, inhalation toxicity.

Надійшла до редакції 4.08.2015 р.

