

# ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ H<sub>1</sub>-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И МЕХАНИЗМЫ ИХ ФОРМИРОВАНИЯ

<sup>1</sup>С.М. Дроговоз д.мед.н., <sup>2</sup>В.Д. Лукьянчук д.мед.н., <sup>3</sup>Б.С. Шейман д.мед.н., <sup>1</sup>А.В. Кононенко

<sup>1</sup>Национальный фармацевтический университет, г. Харьков,

<sup>2</sup>Луганский государственный медицинский университет, г. Луганск,

<sup>3</sup> Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя, г. Киев

**РЕЗЮМЕ.** Одні з провідних місць серед лікарських отруєнь посідають інтоксикації антигістамінними препаратами, обумовлені їхнім широким використанням та неконтрольним застосуванням. Депримируюча дія антигістамінних препаратів щодо ЦНС визначається їх ліпофільністю та хорошим проникненням в головний мозок, де вони і зв'язуються з H<sub>1</sub>-рецепторами.

**Ключові слова:** механізм, токсичний ефект, антигістамінні засоби.

**РЕЗЮМЕ.** Одно из ведущих мест среди лекарственных отравлений занимают интоксикации антигистаминными препаратами, обусловленные их широким использованием и неконтрольным применением. Депримирующее действие антигистаминных препаратов в отношении ЦНС определяется их липофильностью и хорошим проникновением в головной мозг, где они и связываются с H<sub>1</sub>-рецепторами.

**Ключевые слова:** механизм, токсический эффект, антигистаминовые средства.

**SUMMARY.** Intoxication of antihistamines due to their wide and uncontrolled use takes one of the leading places in drug poisonings. Antihistamines suppressive effects on the CNS is determined by their lipophilicity and good penetration into the brain, where they bind to the H<sub>1</sub>-receptors.

**Key words:** mechanism, toxicity, antihistamines.

Одним из приоритетных направлений развития лекарственной токсикологии является изучение механизмов токсического действия препаратов, что служит методологической основой для разработки средств детоксикации, в т.ч. и антидотно-лечебных препаратов при передозировке лекарств.

В настоящее время интоксикации противогистаминными препаратами занимают одно из ведущих мест среди лекарственных отравлений. Первопричиной последнего является то, что блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов отличаются высокой фармакологической активностью с рецепторным типом действия и относятся к широко используемым лекарствам, которые входят в состав многих комбинированных препаратов для лечения "простуды", ОРВИ и др. сезонных заболеваний, включая аллергические [1]. Кроме того, одной из причин увеличения частоты отравлений антигистаминными средствами являются случайное проглатывания этих препаратов детьми, а также абсолютная и относительная передозировка по вине врачей или родителей [2]. Все более возрастающее неконтрольное применение блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов обусловлено также многовекторностью фармакологических эффектов, а также их разносторонним действием, поскольку данные препараты помимо главного свойства — предупреждать развитие и облегчать течение аллергических реакций — обладают также успокаиваю-

щим и снотворным действием, а также потенцируют эффекты средств, депримирующих ЦНС (анальгетиков, алкоголя).

Особой популярностью среди подростков пользуются комбинации антигистаминных препаратов, центральных холиноблокаторов и этанола, которые они применяют с целью достижения наркотического действия: для получения состояния характерного для 2-й стадии синдрома оглушения, поскольку именно психовестибулярные нарушения и воспринимаются ими как "приход", "кайф" [3].

Однако не все H<sub>1</sub>-гистаминоблокаторы одинаково опасны. "Приоритет" среди отравлений анализируемой группой, безусловно, принадлежит препаратам, обладающим центральным (угнетающим ЦНС) и холиноблокирующим действием. К ним относятся димедрол (дифенгидрамин), пипольфен (прометазин), супрастин (хлорпирибензамин), тавегил (клемастин) и др. Не исключено угнетение ЦНС препаратами, не вызывающими холиноблокирующих эффектов, но приводящих к выраженному седативному действию, например, хлорфениламин (хлортриметон), азатадин (оптимин) и др. [4].

Механизм депримирующего действия антигистаминных препаратов в отношении ЦНС определяется их липофильностью и хорошим проникновением в головной мозг, где они и связываются с H<sub>1</sub>-рецепторами. При этом не исключено блокирование центральных серо-

тониновых и холинорецепторов. При этом важно заметить, что иногда вместо седации возникает психомоторное возбуждение при действии токсических доз этих препаратов [5].

Ввиду возможности антигистаминных препаратов потенцировать действие анальгетиков, психотропных депримирующих средств опасными для жизни являются комбинированные отравления данными лекарствами. В частности, дифенгидрамин употребляется подростками с целью достижения токсического эффекта (делирия). Для облегчения развития последнего большие дозы дифенгидрамина сочетают с алкоголем, в результате чего увеличивается скорость всасывания данного препарата в пищеварительном тракте. Одновременное употребление дифенгидрамина в небольших дозах — 0,15 г (3 таблетки по 0,05 г) — с алкоголем сопровождается усилением степени опьянения [3].

Малая широта терапевтического действия антигистаминных препаратов повышает риск развития интоксикации при увеличении терапевтической дозы в 3-5 раз, а симптомы отравления могут быть отсрочены во времени из-за снижения скорости абсорбции антигистаминных средств, так как они блокируют моторику ЖКТ, а также за счет сравнительно высокой аффинности к транспортным протеинам [6].

Летальная доза антигистаминных препаратов для взрослых в среднем составляет 0,5-2,0 г (10-40 таблеток по 0,05 г). Развитие тяжелого отравления у ребенка первых лет жизни наступает при приеме 0,1-0,5 г дифенгидрамина, 2-3 таблеток по 0,05 г прометазина. Дети более чувствительны к токсическому действию этих лекарств, так как они быстро всасываются, и их максимальная концентрация в крови возникает примерно через 1 час, хотя первые клинические признаки интоксикации могут появиться уже через 10-20 минут от начала поступления блокаторов  $H_1$ -рецепторов в детский организм. У детей повышено поступление данных лекарств в ЦНС [3].

Дифенгидрамин метаболизируется в печени с образованием дифенилметоксиуксусной кислоты, подвергающейся во второй фазе биотрансформации конъюгации с глутаминовой кислотой (возбуждающий медиатор ЦНС). Поэтому считают, что именно глутаминовый конъюгат проявляет развитие судорожного синдрома при отравлении дифенгидрамином. Кроме того, длительность токсического действия антигистаминных препаратов зависит от скорости их элиминации: дифенгидрамин выводится в течение 204 ч (лишь 2-4% дозы выводится в неизменном виде с мочей), терфенадин — в течение 24 ч, а астемизол\* — в течение нескольких суток [7].

В настоящее время механизм токсического

действия препаратов анализируемой группы лекарств еще не совсем ясен. Известно, что они модифицируют кинетику и эффекты многих медиаторов ЦНС.

Блокаторы  $H_1$ -рецепторов вызывают также противосеротониновый, адреноблокирующий эффекты и вмешиваются в судьбу дофамина, усиливая его активность [8].

М-холиноблокирующее действие антигистаминных препаратов (в большей степени первого поколения: дифенгидрамина, хлоропирамина, прометазина и пр.) сопровождается развитием сухости слизистых оболочек пищеварительного тракта, дыхательных путей, нарушением реологических свойств мокроты (сгущение и нарушение эвакуации) [5].

Механизм делирий, который возникает при интоксикации антигистаминными препаратами, обусловлен их центральным холиноблокирующим действием и определяет основную симптоматику "антихолинергического синдрома": подобен атропиноподобным отравлениям с высокой судорожной готовностью. Механизм развития гиперкинезов и судорог при отравлении дифенгидрамином связан, как уже отмечалось с накоплением конъюгата дифенилметоксиуксусной кислоты, образующейся при биотрансформации дифенгидрамина с эндогенной глутаминовой кислотой, которая, являясь основным возбуждающим медиатором ЦНС, провоцирует развитие судорожного синдрома [7].

В тяжелой стадии антигистаминового отравления пострадавший находится в сопоре и коме, превалирует " $\alpha$ -адреноблокирующий" синдром: тахикардия, мидриаз, снижение АД, тяжелая мышечная гипотония. Эти симптомы — результат угнетающего действия антигистаминных препаратов на адренорецепторы в ЦНС [9].

Повышенный уровень в тканях организма терфенадина, астемизола или их метаболита деметиластемизола блокирует трансмембранный ток ионов калия по механизму, сходному с индуцируемой хинидином аритмией. Данные антигистаминные средства полностью блокируют  $H_1$  и  $H_3$  рецепторы. В результате возникает кардиотоксический эффект: отрицательное хронотропное действие, обусловленное блокадой  $H_1$ -гистаминовых рецепторов (нарушение атриовентрикулярной проводимости) и  $H_2$ -рецепторов (сужение коронарных сосудов), и отрицательное инотропное действие [10].

Терфенадин и лоратадин являются избирательными блокаторами  $H_1$ -рецепторов, но связываются, главным образом, не с центральными, а с периферическими  $H_1$  — рецепторами. Астемизол — это долгодействующий избирательный антагонист  $H_1$ -рецепторов и

Сравнительная фармакодинамика неседативных и классических антигистаминных препаратов

Препараты	Эффекты			Действие на другие рецепторы					
	антигистаминный	седативный	холинолитический	H <sub>2</sub>	5-НТ	α <sub>1</sub>	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	D <sub>2</sub>
Неседативные									
Терфенадин	+++	0	0	0	0	0	0	0	0
Астемизол	+++	0	0	+	+	+	0	0	0
Лоратадин	+++	0/+*	0	-	-	0	-	-	-
Классические									
Хлорфенирамин	+++	+/>+++*	0/>+++*	-	-	+	-	-	-
Дифенгидрамин	+++	+++	++	-	-	-	-	-	-
Прометазин	+++	+++	++	-	-	++	-	-	-
Клемастин	+++	++	+/>++	-	-	-	-	-	-

Примечание: 0 — нет эффекта; + — слабое действие; ++ — умеренное действие; +++ — выраженное действие; — — нет информации; \* — зависимый от дозы эффект.

действует в основном на периферические рецепторы, блокируя их на 3 суток. При этом слабое действие отмечается также и на уровне мозжечка, хотя астемизол плохо проникает в центральную нервную систему.

В токсических дозах антигистаминные препараты нейротоксичны. Начальные признаки отравления антигистаминными препаратами (дифенгидраминол) развиваются в период от 10-20 мин до 1-3 часа после употребления препаратов внутрь. Нейротоксическое действие блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов первого поколения проявляется, главным образом, в виде нарушения сознания по типу оглушенности с развитием генерализованного антихолинергического судорожного синдрома. Для фармакотерапии интоксикации антигистаминными препаратами большое значение имеет длительность антихолинергического синдрома и глубина психопатологической гиперпродукции. Поэтому одной из главных задач фармакотерапии при отравлении дифенгидраминол является купирование антихолинергического синдрома. Эти задачи помогает решить **симптоматическая** терапия [1].

Восстановительный (посткоматозный) период длительный, сопровождается астенонервотической симптоматикой (длительно сохраняющимися явлениями токсической асте-

нии), поражением дыхательной системы (ателектазы, пневмонии) [11].

Представители второго поколения антигистаминных препаратов не обладают способностью преодолевать ГЭБ, не оказывают антихолинергического действия и не вызывают седацию больных, они имеют другую направленность токсикокинетики. К числу таких препаратов относят лоратадин, терфенадин, астемизол. При применении этих средств описаны смертельно опасные нарушения ритма сердца в основе формирования которых лежит способность блокировать K<sup>+</sup>-каналы в кардиомиоцитах, что ассоциируется с удлинением интервала QT. Эти нарушения реализуются при совместном приеме противогрибковых препаратов (кетоназола и итраконазола), а также макролидов (эритромицина и кларитромицина), антидепрессантов (флуоксетина и пароксетина) с терфенадином или астемизолом [3].

Препараты, способствующие кардиотоксическому действию блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов: противоаритмические средства (амиодарон, дизопирамид, соталол, хинидин), кетоназол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, олеандомицин; ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы ВИЧ-протеаз. Угрожающие жизни желудочковые аритмии развиваются при комбина-

## Фармакодинамика комбинации дифенгидрамина с другими препаратами

Препарат	ЧСС	АД	Тонус бронхов	Примечание
Эфедрин	+++	++	-	Возникновение жизнеопасных аритмий, фибрилляций
Допамин	+	++	-	Комбинация с норадреналином в дозах не более 10 мкг/кг пригодна для лечения рефрактерного шока
Тримеперидин, реланиум	+	-	±	Комбинации опасна угнетением дыхания. Тримеперидин может снизить судорожный порог
Оксибутират натрия	-	-	-	Противосудорожные средства, усугубляют гипокалиемию, вызывают на ее фоне судороги; комбинировать можно только с реланиумом и хлоридом калия
Галантамин	-	±	±	Препарат выбора при отравлении дифенгидрамином
Аминостигмин	-	-	+	Понижает порог судорожной готовности при отравлении дифенгидрамином, совмещать только с реланиумом
Рибоксин	-	-	-	Способен потенцировать действие реланиума, галантамина, аминостигмина, тримеперидина

ции лоратадина с макролидами, хинидином, итраконазолом, флуконазолом, кетоконазолом. Следует избегать одновременного применения препаратов, которые угнетают обмен и выведение из организма веществ, удлиняют интервал Q-T и вызывают гипокалиемию, гипомagneмию, гиперкальциемию. Влияние на интервал Q-T более выражено у женщин, лиц пожилого возраста и с генетической предрасположенностью.

Следовательно, одновременное применение терфенадина или астемизола с противорибковым средством кетоконазолом опасны для жизни. Кетоконазол и итраконазол ингибируют метаболизм терфенадина, снижая клиренс его самого и его активного метаболита. Такой же эффект может дать любое средство, ингибирующее печеночную систему цитохрома P450, в частности эритромицин, ципрофлоксацин или сульфирам. Эритромицин и кетоконазол нарушают метаболизм лоратадина за счет ингибирования изоэнзима 3A4 цитохрома P450, что приводит к повышению его концентрации в плазме крови. Поэтому лоратадин нельзя применять одновременно с кетоконазолом, итраконазолом, эритромицином.

При приеме 60 мг терфенадина с кетоконазолом 2 раза в день, развивается тяжелая пируэтная тахикардия, удлиняется интервала Q-T, наблюдается головная боль, тошнота, спутанность сознания и эпилептические припадки. При комбинированном отравлении терфенадина с кетоконазолом также может быть гипо-

тензия, желудочковые аритмии, возбуждение, состояние тревоги, парестезия, тремор, бессонница и деперсонализация. Появлению тяжелых аритмий может предшествовать обморок [3].

Ингибиторы моноаминоксидазы пролонгируют и усиливают антихолинергическое действие антигистаминных средств, в том числе и ципрогептадина. Астемизол противопоказан при дисфункции печени или электролитном дисбалансе, так как возникает опасность интоксикации.

Антигистаминные средства несовместимы с антикоагулянтами, тримеперидином, рвотными, M-холиномиметиками, трициклическими антидепрессантами, стрептомицином, неомицином, канамицином.

Оксатомид, дифенгидрамин, прометазин, дименгидринат, клемастин, хлоропирамин, колдрекс найт, ципрогептадин, фенспирид не следует совместно употреблять с препаратами, угнетающими ЦНС (барбитуратами, снотворными, седативными, наркотическими анальгетиками, транквилизаторами), с алкоголем — возникает ослабление внимания, замедление ответных реакций, усиление наркотического действия [10].

Ношение контактных линз при лечении азеластином, дифенгидрамином, клемастином может вызывать сухость глаз. Назначение дифенгидрамина в период кормления грудью может вызвать парадоксальную стимуляцию ЦНС у детей грудного возраста. Дифенгидра-

мин несовместим с витамином С, натрия бромидом, гентамицином (гарамицином).

Дифенгидрамин, прометазин, хлоропирамин оказывают тератогенное действие на плод (полидактилия, деформация стоп, гипоплазия легких, почек, мочевого пузыря) и могут вызвать явление абстиненции у новорожденных (повышенная возбудимость, беспокойство). Принимать их у беременных надо только в случаях острой клинической необходимости. Хлоропирамин, колдрекс найт нельзя сочетать с трициклическими антидепрессантами. Колдрекс найт не рекомендуется применять вместе с препаратами, содержащими парацетамол. При одновременном применении колдрекс найт и производных кумаринов или варфарина усиливается их антикоагулянтное действие [12].

Одновременное применение ципрогептадина с трициклическими антидепрессантами может усилить М-холиноблокирующее действие и угнетающее влияние на ЦНС. Раствор кромоглициевой кислоты не следует ингалировать в смеси с растворами бромгексина г/х и амброксола г/х.

Кетотифен потенцирует действие седативных и снотворных препаратов. При его одновременном применении с пероральными противодиабетическими препаратами возможно появление тромбоцитопении. В начале лечения кетотифеном не следует резко отменять противоастматические препараты, особенно системные ГКС — возможна недостаточность коры надпочечников.

Зафирлукаст нельзя применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой, эрит-

ромицином и теофиллином (физико-химическая и фармакокинетическая несовместимость). При одновременном применении клариназе, симпатомиметиков и ингибиторов МАО возможна гипертензия вплоть до гипертонического криза; с псевдоэфедрином и препаратами наперстянки увеличивается активность эктопических очагов автоматизма сердца [13].

Для рационального применения антигистаминных препаратов целесообразно использовать рекомендации экспертов Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии по безопасному применению антигистаминных средств.

1. Нельзя превышать предписанную инструкцией по применению дозу  $H_1$ -блокаторов.
2. Следует избегать одновременного назначения препаратов, которые конкурируют с антигистаминными средствами за печеночный метаболизм с участием цитохрома Р-450.
3. Блокаторы  $H_1$ -гистаминовых рецепторов нужно с большой осторожностью назначать больным с заболеваниями печени и нарушением сердечного ритма (удлинение интервала QT, желудочковые тахикардии, атриовентрикулярные блокады).
4. У этой же группы пациентов следует отдавать предпочтение препаратам, не метаболизирующимся в печени (фексофенадин, дезлоратадин).

Приведенные данные являются очень важными, при выборе врачом и провизором антигистаминных препаратов, для обязательного выполнения ими основного требования при назначении лекарств — "Не навреди!".

## ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А.В. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств / А.В. Астахова, В.К. Лепехин. — 2-е изд., исправ. и доп. — М.: Эксмо, 2008. — 256 с.
2. Лужников Е.А. Острые отравления: Руководство для врачей / Е. А. Лужников, Л. Г. Костомарова. — М., 2000. — 434 с.
3. Парийская Т.В. Острые отравления у детей / Т.В. Парийская. — М.: Эксмо, 2010. — 112с.
4. Энциклопедия лекарственной безопасности / сост. А. Соколов. — М.: КРОН-ПРЕСС, 2000. — 829 с.
5. Дрогвоз С.М. Побочное действие лекарств: учебник-справочник / С.М. Дрогвоз, А.П. Гудзенко, Я.А. Бутко, В.В. Дрогвоз — Х. — 2012. — 480 с.
6. Poisoning & Drug Overdose. Fourth Edition / Edited by Kent R. Olson. — Zange Medical Books, Mc Graw-Hill, 2004. — P. 88—93.
7. Токсикологическая химия: Учебник для вузов / [Т.В. Плетнева, Е.М. Саломатин, А.В. Сыроежкин и др.] — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 512 с.
8. Woodward J.K. Pharmacology and toxicology of nonclassical antihistamines / J K Woodward // Cutis — 1988. — 42(4A). — P. 5—9.
9. Осложнения фармакотерапии. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. Том I / [под ред. Д.В. Рейхарта]. — М.: Литтерра, 2007. — 256 с.
10. Зборовский А.Б. Осложнения фармакотерапии / А.Б. Зборовский, И.Н. Тюренков. — М.: Медицина, 2003. — 544 с.
11. Хацкель С.Б. Аллергия в схемах и таблицах: Справочное руководство / С.Б. Хацкель. — СПб.: Спец. лит., 2000. — 417 с.
12. Астахова А.В. Методы выявления неблагоприятных побочных реакций лекарств / А. В. Астахова, В.К. Лепехин, Е.В. Брайцева // Экспресс-информация "Безопасность лекарств", 2000. — № 2. — С. 5—16.
13. Randall C. Baselt. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. — California, Foster City; Chemical Toxicology Institute, 2000. — 919 p.

Надійшла до редакції 9.07.2012 р.