



ЧТО и требовалось  
доказать

# Status Praesens

Для библиографических ссылок

• Рюмин Г.А., Лёгкий С.В. Современные антигистаминные препараты у новорождённых. —  
Текст : электронный // StatusPraesens. Неонатология. — 2024. — №7 (112). — С. 11–13. —  
URL: <https://praesens.ru/zhurnal/elektronnyy-zhurnal/sp-neo/>.



# неподходящий возраст

Современные антигистаминные препараты у новорождённых



Авторы: Глеб Анатольевич Рюмин, канд. мед. наук (Москва); Сергей Витальевич Лёtkий, StatusPraesens (Екатеринбург)

Сегодня разрешение на использование лекарственного препарата требует **обязательных** рандомизированных контролируемых испытаний<sup>1</sup>. В то же время в самой первой директиве о такой практике выражены **опасения**, связанные с проведением клинических исследований на детях<sup>2</sup>. Именно поэтому их по-прежнему выполняют крайне редко, а одобрение лекарств для этой когорты пациентов часто основано на опыте эмпирического применения. Результат — около 50% лекарств, используемых в педиатрической практике, **изучали только на взрослых**, причём иногда по совсем другим показаниям<sup>3</sup>. Систематические обзоры демонстрируют, что **от 42 до 100%** госпитализированных детей получают средства off-label, и большинство таких реципиентов — новорождённые<sup>4</sup>.

**В**о время первого появления на рынке антигистаминных препаратов (АГП) не было жёстких правил испытания лекарств. Быстро став доступными **без рецепта**, АГП заняли прочное место в каждой домашней аптечке и по-прежнему остаются одной из **наиболее часто используемых** терапевтических групп. Одновременно они входят в число лидеров по использованию off-label или по неутверждённым показаниям<sup>5</sup>.

Появившиеся на фармакологическом рынке АГП II поколения (АГП II) продемонстрировали **большую безопасность** во многих возрастных группах. Их

активно применяют в педиатрической практике, однако пока не ясно, найдут ли они своё место в лечении новорождённых. Для одобрения этих лекарственных средств в неонатологии **недостаточно данных**, поэтому необходимо знать о существующих ограничениях.

## Идеальная таблетка

Широкое применение АГП в 1950-х годах сопровождалось **возросшей смертностью** в детской популяции. Обнаружение симптомов, схожих с отравлением атропином, продемонстрировало, что

опасность АГП I поколения (АГП I) обусловлена не конкурентным связыванием с  $H_1$ -рецепторами гистамина и угнетением ЦНС, а **антихолинергическим эффектом**<sup>6</sup> в результате блокады  $M_1$ -холинорецепторов.

Чтобы преодолеть существующие недостатки, начались фармакологические поиски усовершенствования<sup>7</sup>. В 1980-е годы стали появляться АГП II<sup>8</sup>, которые **не проникали сквозь гематоэнцефалический барьер** и не оказывали угнетающего действия на головной мозг. Исследования показали, что «новые» АГП, избирательно действующие только на  $H_1$ -рецепторы гистамина, **более безопасны**.

Кроме того, они обладают быстрым началом действия, продолжительным эффектом и отсутствием тахифилаксии<sup>9,10</sup>.

Одно из важных отличий АГП II от препаратов I поколения — **значительно меньшее угнетение ЦНС**, наглядно подтверждённое в одном из исследований на здоровых добровольцах<sup>11</sup>. Участникам однократно перорально давали терапевтическую дозу левоцетиризина (5 мг), фексофенадина (60 мг) или плацебо. После этого им вводили индикатор, специфически связывающийся с H<sub>1</sub>-рецепторами гистамина, и выполняли позитронно-эмиссионную томографию.

В качестве конечных точек этой работы учёные использовали **потенциал связывания** тестируемых препаратов и плацебо с H<sub>1</sub>-рецепторами гистамина в областях коры головного мозга. Субъективную сонливость оценивали с помощью линейной аналоговой рейтинговой шкалы и Стэнфордской шкалы сонливости. Результаты **не выявили существенных различий** в изучаемом показателе между исследованными группами. Аналогично и **субъективная сонливость существенно не отличалась** между двумя АГП и плацебо. Полученные результаты исследования продемонстрировали тот факт, что в терапевтической дозе два представителя АГП II незначительно связываются с H<sub>1</sub>-рецепторами гистамина в головном мозге и не вызывают существенного седативного эффекта.

**[ У пациентов, случайно принимавших дозы АГП II, которые до 69 раз превышали максимальные терапевтические, не зафиксировано тяжёлых симптомов отравления, удлинения интервала QT или аритмий. ]**

Есть **системные АГП II**, действующие на весь организм, и **топические**, применяемые местно в виде назальных или глазных капель и кожных кремов. В настоящее время у врача существует широкий выбор препаратов II поколения. Помимо цетиризина, присутствующего на рынке более 30 лет, синтезированы лоратадин, дезлоратадин, левоцетиризин, рупатадин, эбастин, фексофенадин и биластин. Последние два **практически не проходят гематоэнцефалический барьер**<sup>10,11</sup>.

Помимо минимального седативного эффекта, по сравнению с АГП I АГП II **в целом более безопасны**. Это обусловлено их избирательным действием на H<sub>1</sub>-рецепторы гистамина и **отсутствием влияния** на мускариновые, серотониновые, α-адренергические рецепторы, в том числе и в сердце. До сих пор не зафиксировано летальных исходов, связанных с АГП II. Ретроспективные исследования пациентов с передозировкой АГП II (полученные дозы, от **16 до 69 раз превышающие** максимальные терапевтические) не зафиксировали тяжёлых симптомов отравления, удлинения интервала QT или аритмий<sup>12,13</sup>.

Помимо возможности длительного приёма, АГП II по сравнению с препаратами I поколения также обладают более **быстрым началом и длительной продолжительностью действия** после однократной дозы<sup>12,14,15</sup>. Пациенты и врачи часто выбирают АГП I именно из-за **предполагаемой** высокой скорости эффекта, но это неверное представление<sup>16</sup>.

## Младенцы вне игры

Все препараты группы (как АГП I, так и АГП II) запрещены для детей первого месяца жизни. В литературе **крайне мало** упоминаний об их назначении у новорождённых — как в исследованиях,

практики — **сложность дозировки** пероральных средств: у младенцев длительное время опорожнения желудка, **слабая перистальтика** кишечника, повышенная проницаемость кишечной стенки и гидратация тканей<sup>18</sup>. Что же касается парентеральных форм, то в основном к ним относятся препараты I поколения, а единственный **инъекционный АГП II** — цетиризин — имеет недостаточную доказательную базу<sup>19</sup> по безопасности его применения в неонатологии.

Существуют также интересные данные и о сильной связи (скорректированное ОШ 3,03; 95% ДИ 1,12–8,18) цианоза глубоководоношенных (<28 нед) с приёмом АГП в течение **первого месяца жизни** (без упоминания препаратов и причин назначения)<sup>20</sup>.

Таким образом, АГП пока **не находят применения** у новорождённых, однако, возможно, некоторые перспективы использования есть. В частности, для клемастина на животных моделях неонатального гипоксического повреждения продемонстрировано усиление дифференцировки клеток-предшественников олигодендроцитов. Кроме того, отмечено ускорение **миелинизации** и улучшение **функционального восстановления** мозговых функций<sup>21</sup>.

Интересно, что новорождённым в режиме off-label назначают препараты, блокирующие **гистаминовые рецепторы 2-го типа**. В числе таких средств, например, ранитидин, и его применяют у младенцев для профилактики или терапии **стрессовых язв** и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни<sup>22,23</sup>. При этом, однако, есть сведения, что использование H<sub>2</sub>-блокаторов ассоциировано с **риском инфекции** и некротизирующего энтероколита<sup>24</sup>.



В педиатрической практике АГП II подтвердили свою эффективность. Именно им следует **отдавать предпочтение** перед препаратами предыдущего поколения **при назначении детям** для лечения симптомов аллергии. Пока **недостаточно данных по безопасности**, чтобы применять эти препараты у пациентов первого месяца жизни. **SP**

## Всем заинтересованным

Как один из **наиболее часто** используемых классов препаратов АГП связаны с большим количеством ошибок применения, включая назначение при **отсутствии реальных показаний** и выбор средств I поколения. Это во многом обусловлено безрецептурным отпуском ряда лекарств, а также **недостаточной информированностью** как родителей, так и врачей.

**Показания** для назначения АГП включают аллергические ринит и конъюнктивит, идиопатическую хроническую крапивницу и острые реакции при пищевой аллергии. Их

также используют при анафилаксии, но в качестве дополнительных средств<sup>25</sup>.

Для облегчения симптомов, опосредованных гистамином, российские и международные руководства предлагают **применять исключительно АГП II**<sup>26,27,28,29</sup>. Однако и АГП I имеют свои чётко прописанные показания в этих клинических рекомендациях. Дозы основных представителей АГП II при аллергическом рините и крапивнице по данным зарегистрированных в РФ нормативных документов представлены в табл.

### Основные характеристики наиболее распространённых антигистаминных препаратов II поколения при аллергическом рините и крапивнице

Препарат	Возраст и дозировка	
	Действующие в РФ инструкции <sup>30</sup>	Актуальные клинические рекомендации <sup>28,29</sup>
Биластин	С 12 лет: 20 мг 1 раз в сутки	С 12 лет: 20 мг 1 раз в сутки
Цетиризин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6–12 мес: 2,5 мг 1 раз в сутки;</li> <li>• 1–6 лет: 2,5 мг 2 раза в сутки;</li> <li>• 6–12 лет: 10 мг 1 раз в сутки;</li> <li>• старше 12 лет: 10 мг 1 раз в сутки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6*–12 мес: 2,5 мг 1 раз в сутки;</li> <li>• 1–2 года: по 2,5 мг 2 раза в сутки;</li> <li>• 2–6 лет: по 2,5 мг 2 раза в сутки или 5 мг 1 раз в сутки;</li> <li>• с 6 лет: 5–10 мг 1 раз в сутки</li> </ul>
Левосетиризин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2–6 лет: 1,25 мг 2 раза в сутки;</li> <li>• старше 6: 5 мг 1 раз в сутки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2–6 лет: 1,25 мг 2 раза в сутки;</li> <li>• старше 6 лет: 5 мг 1 раз в сутки</li> </ul>
Лоратадин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• С 2 лет при массе менее 30 кг: 5 мг 1 раз в сутки;</li> <li>• более 30 кг: 10 мг 1 раз в сутки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2–12 лет при массе тела 30 кг и менее: 5 мг 1 раз в сутки;</li> <li>• при массе тела более 30 кг: 10 мг 1 раз в сутки;</li> <li>• взрослым и подросткам старше 12 лет: 10 мг 1 раз в сутки</li> </ul>
Дезлоратадин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6–12 мес: 1 мг 1 раз в сутки;</li> <li>• 1–5 лет: 1,25 мг 1 раз в сутки;</li> <li>• 6–11 лет: 2,5 мг 1 раз в сутки;</li> <li>• с 12 лет: 5 мг 1 раз в сутки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6–12 мес: 1 мг 1 раз в сутки;</li> <li>• 1–5 лет: 1,25 мг 1 раз в сутки;</li> <li>• 6–11 лет: 2,5 мг 1 раз в сутки;</li> <li>• с 12 лет: 5 мг 1 раз в сутки</li> </ul>
Эбастин	С 12 лет: 10–20 мг 1 раз в сутки	С 12 лет: 10–20 мг 1 раз в сутки**
Фексофенадин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• С 12 лет аллергический ринит: 120 мг 1 раз в сутки;</li> <li>• с 12 лет крапивница: 180 мг 1 раз в сутки;</li> <li>• 6–12 лет аллергический ринит: 30 мг 2 раза в сутки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6–11 лет: 30 мг 1 раз в сутки;</li> <li>• взрослым и подросткам старше 12 лет: 180 мг в сутки</li> </ul>
Рупатадин	С 12 лет: 10–20 мг 1 раз в сутки	С 12 лет: 10–20 мг 1 раз в сутки

\* Противопоказан в форме таблеток до 6 лет.

\*\* Существует сублингвальная быстродиспергируемая форма.

[ Как один из наиболее часто используемых классов препаратов АГП связаны с большим количеством ошибок применения, включая выбор средств I поколения. Для облегчения симптомов, опосредованных гистамином, современные руководства предлагают назначать исключительно АГП II. ]

## Литература и источники

1. Weda M., Hoeber J., Vervloet M. et al. Study on off-label use of medicinal products in the European Union / European Union. Brussels, Belgium, 2017. 193 p.
2. The European paediatric initiative: History of the paediatric regulation / European medicines agency. Doc. ref.: EMEA/17967/04 Rev. 1. London, 2007. 3 p.
3. Jaber E., Boussaha I., Dode X. et al. Unlicensed/off-label drug prescriptions at hospital discharge in children: An observational study using routinely collected health data // *Healthcare (Basel)*. 2024. Vol. 12. №2. P. 208. [PMID: 38255096]
4. Magalhães J., Rodrigues A.T., Roque F. et al. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: A systematic review // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2015. Vol. 71. №1. P. 1–13. [PMID: 25318905]
5. Langerová P., Vrtal J., Urbánek K. Incidence of unlicensed and off-label prescription in children // *Ital. J. Pediatr.* 2014. Vol. 40. P. 12. [PMID: 24495454]
6. Borowy C.S., Mukherji P. Antihistamine toxicity / *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2023. [PMID: 29493943]
7. Yanai K., Yoshikawa T., Yanai A. et al. The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines // *Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 178. P. 148–156. [PMID: 28457804]
8. Wang X.Y., Lim-Jurado M., Prepageran N. et al. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: A review of the newest antihistamine drug bilastine // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2016. Vol. 12. P. 585–597. [PMID: 27110120]
9. Huang C.Z., Jiang Z.H., Wang J. et al. Antihistamine effects and safety of fexofenadine: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2019. Vol. 20. №1. P. 72. [PMID: 31783781]
10. Малышева М.В., Ненашева Н.М., Терехова Е.П. Антигистаминные препараты из поколения в поколение // *Практическая аллергология*. 2023. №2. С. 48–54.
11. Hiraoka K., Tashiro M., Grobosch T. et al. Brain histamine H<sub>1</sub> receptor occupancy measured by PET after oral administration of levocetirizine, a non-sedating antihistamine // *Expert Opin. Drug Saf.* 2015. Vol. 14. №2. P. 199–206. [PMID: 25466429]
12. Fein M.N., Fischer D.A., O’Keefe A.W. et al. CSAI position statement: Newer generation H<sub>1</sub>-antihistamines are safer than first-generation H<sub>1</sub>-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019. Vol. 15. P. 61. [PMID: 31582993]
13. Verdu E., Blanc-Brisset I., Meyer G. et al. Second-generation antihistamines: A study of poisoning in children // *Clin. Toxicol. (Phila.)*. 2020. Vol. 58. №4. P. 275–283. [PMID: 31271318]
14. Chu D.K., Oykhman P., Sussman G.L. How to use antihistamines // *CMAJ*. 2021. Vol. 193. №14. P. 478–479. [PMID: 33824145]
15. Parisi G.F., Leonardi S., Ciprandi G. et al. Antihistamines in children and adolescents: A practical update // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2020. Vol. 48. №6. P. 753–762. [PMID: 32448753]
16. Durham C.G., Thotakura D., Sager L. et al. Cetirizine versus diphenhydramine in the prevention of chemotherapy-related hypersensitivity reactions // *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2019. Vol. 25. №6. P. 1396–1401. [PMID: 30419768]
17. Разина Л.А., Супрун Е.Н., Смолкин Ю.С. Современные проблемы аллергологии в педиатрии // *Вопросы практической педиатрии*. 2014. Т. 9. №1. С. 35–42.
18. Zimmerman K.O., Benjamin D.K., Becker M.L. Neonatal therapeutics: considerations for dosing // *Am. J. Perinatol.* 2019. Vol. 36. №2. P. 18–21. [PMID: 31238353]
19. Blaiss M.S., Bernstein J.A., Kessler A. et al. The role of cetirizine in the changing landscape of IV antihistamines: A narrative review // *Adv. Ther.* 2022. Vol. 39. №1. P. 178–192. [PMID: 34862952]
20. Ponsonby A.L., Dwyer T., Couper D. Factors related to infant apnoea and cyanosis: A population-based study // *J. Paediatr. Child Health*. 1997. Vol. 33. №4. P. 317–323. [PMID: 9323620]
21. Cree B.A.C., Niu J., Hoi K.K. et al. Clemastine rescues myelination defects and promotes functional recovery in hypoxic brain injury // *Brain*. 2018. Vol. 141. №1. P. 85–98. [PMID: 29244098]
22. Yildizdas D., Yapicioglu H., Yilmaz H.L. Occurrence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated pediatric intensive care patients during stress ulcer prophylaxis with sucalfate, ranitidine, and omeprazole // *J. Crit. Care*. 2002. Vol. 17. №4. P. 240–245. [PMID: 12501151]
23. Asseff I.L., Gaucin G.B., Olguín H.J. et al. Pharmacokinetics of ranitidine in preterm and term neonates with gastroesophageal reflux // *BMC Pediatr.* 2016. Vol. 13. №16. P. 90. [PMID: 27412521]
24. Santos V.S., Freire M.S., Santana R.N.S. et al. Association between histamine-2 receptor antagonists and adverse outcomes in neonates: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2019. Vol. 14. №4. P. e0214135. [PMID: 30947259]
25. Fitzsimons R., Van der Poel L.A., Thornhill W. et al. Antihistamine use in children // *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* 2015. Vol. 100. №3. P. 122–131. [PMID: 25147323]
26. Okubo K., Kurono Y., Ichimura K. et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017 // *Allergol. Int.* 2017. Vol. 66. №2. P. 205–219. [PMID: 28214137]
27. Дроздов В.Н., Арефьев К.И., Серебров С.Ю. и др. Эффективность и безопасность антигистаминных препаратов при atopическом дерматите у детей // *Медицинский совет*. 2021. №1. С. 193–201.
28. Аллергический ринит: Клинические рекомендации / Минздрав РФ. М., 2020. — URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261_2).
29. Крапивница: Клинические рекомендации / Минздрав РФ. М., 2023. — URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/264\\_2#doc\\_b](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/264_2#doc_b).
30. Государственный реестр лекарственных средств. — URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.