



Что и требовалось
Доказать

Status Praesens

Для библиографических ссылок

• Рюмин Г.А., Лёгкий С.В. Антигистаминные препараты I поколения — дети в зоне риска —
Текст : электронный // StatusPraesens. Неонатология. — 2024. — №5 (110). — С. 25–28. —
URL: <https://praesens.ru/zhurnal/elektronnyy-zhurnal/sp-neo/>.



© Ludmila themetska / Koncrewni/Stock

дорогу новому!

Антигистаминные препараты I поколения — дети в зоне риска



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

В конце 30-х годов прошлого века появились первые средства, которые снижали активность действия гистамина в организме, дав начало новому классу — антигистаминным препаратам (АГП). К сожалению, они не нашли своего применения из-за токсичности¹. Но в 1946 году FDA одобрило первый препарат этого класса — дифенгидрамин², до сих пор хорошо известный в России как «Димедрол». Большая потребность в медикаментах для лечения аллергических заболеваний наряду с отсутствием строгих требований по безопасности способствовала широкому распространению этого класса лекарственных средств.

С самого начала использования АГП появились сообщения о неблагоприятных побочных эффектах. С течением времени таких сообщений становилось всё больше. Однако препараты этой группы благополучно продаются до сих пор. И это при том, что уже существует целый ряд лекарственных средств следующего поколения АГП, которые лишены большинства побоч-

ных эффектов предыдущего поколения. Сложилась парадоксальная ситуация — опасные и менее эффективные представители «старого» поколения по-прежнему крайне популярны, даже несмотря на то, что современные АГП сравнимы с ними по цене. Тема настолько обширна, что вместить всё в одну статью невозможно. Поэтому редакция StatusPraesens начинает цикл публикаций об АГП.

[Сложилась парадоксальная ситуация — опасные и менее эффективные представители «старого» поколения по-прежнему крайне популярны, несмотря на то что современные АГП сравнимы с ними по цене.]

Опасные знакомые

Поскольку гистамин отвечает за **бодрствование** и когнитивные способности³, одним из самых упоминаемых побочных эффектов АГП было и остаётся угнетение ЦНС. Клинически это сопровождается выраженным **седативным эффектом и сонливостью**⁴, что объясняет факт нередкого применения этих средств в качестве снотворного.

Угнетение ЦНС лежит в основе действия лекарств этой группы на **поколения**. К I поколению (АГП I) относят те препараты, которые проникают в головной мозг и тормозят активность центральных гистаминергических нейронов^{5,6}: хлорфенирамин («Пиритон»), дифенгидрамин («Димедрол»), клемастин («Тавегил») и некоторые другие¹.

Второе поколение антигистаминных средств (АГП II) не проникает через гематоэнцефалический барьер и лишено большинства побочных эффектов АГП I. К этой группе относятся лоратадин («Кларитин»), цетиризин («Зиртек»), эбастин («Кестин»), фексофенадин («Телфаст»), дезлоратадин («Эриус»), левоцетиризин («Ксизал»), рупатадин («Рупафин») и другие¹.

Следует заметить, что снотворный эффект угнетения ЦНС не сопровождается качественным ночным отдыхом, так как АГП I **нарушают циркадный ритм** и структуру сна. В частности, при утреннем пробуждении после приёма на ночь хлорфенирамина наблюдают рассеянное внимание, ухудшение рабочей памяти и сенсомоторных характеристик, а также дневную сонливость⁸.

В некоторых исследованиях обнаружена связь таких лекарств со снижением **показателей успеваемости** в школе. Использование АГП I оказывает более негативное влияние на обучение по сравнению с аллергическим ринитом как отдельным заболеванием или назначением неседативных средств⁹.

Угнетение ЦНС АГП I имеет и более печальные последствия, связанные с **травмами и смертями** в результате автокатастроф, крушений самолётов и аварий плавучих средств. В обзоре, охватившем лишь одну канадскую провинцию, описано 484 случая гибели в автомобильных авариях водителей, принимавших АГП I¹⁰. В Европейском союзе не рекомендовано садиться за руль под воздействием таких препаратов¹¹. В США с этими лекарствами ассоциируют **летальные исходы** 6677 пи-

лотов гражданской авиации в период с 1990 по 2012 год, при вскрытии которых наиболее часто обнаруживался «Димедрол»¹².

Препараты I поколения крайне **неселективны**: помимо H₁-рецепторов они воздействуют и на другие медиаторные системы — мускариновые, серотониновые, α-адренергические, а также на сердечные калиевые ионные каналы. Антихолинергические эффекты включают лихорадку, приливы, расширение зрачков, **задержку мочи**, сухость слизистых, тахикардию и гипотензию, импотенцию, а также желудочно-кишечные эффекты, такие как тошнота и запор. Изредка можно встретить сообщения о рабдомиолизе и почечной недостаточности¹³. Большую озабоченность при использовании АГП I вызывает также их **кардиотоксичность** в виде удлинения интервала QT и желудочковой аритмии¹⁴.

У младенцев и детей с передозировкой может наблюдаться парадоксальное возбуждение, **галлюцинации и судороги**, за которыми следуют бред, угнетение дыхания и кома¹⁵. При передозировке дифенгидраминам тяжёлые симптомы (делирий, психоз, судороги и кома) могут возникнуть при приёме примерно 1 г/ч, электрокардиографические нарушения — при поступлении в организм 3 г/ч, смертельной дозой считают концентрацию в крови более 5 мг/л¹⁶.

Помимо неблагоприятных побочных явлений применение АГП связано с **большим количеством ошибок**¹⁷. Например, анализ историй развития детей различного возраста в одном из регионов России показал, что 81% пациентов с назофарингитом получали АГП, что не соответствовало стандартам лечения¹⁸.

Ненужная популярность

В середине XX века ещё не существовало обязательных сегодня жёстких подходов к **оценке безопасности** и эффективности лекарственного средства, а хорошо контролируемые клинические исследования не требовались для одобрения новых препаратов¹⁹. Поэтому первые АГП выходили на рынок без каких-либо задержек.

Димедроловая гипотермия

В январском выпуске 2023 года журнала «Судебно-медицинская токсикология»⁷ был описан **необычный случай** смерти 23-летнего мужчины, ранее не имевшего известных заболеваний. Его обнаружили в своей квартире лежащим на спине в ванне с проточной водой, однако без признаков утопления. В ходе гистологического исследования серьёзных сердечно-сосудистых событий, способных вызвать летальный исход, **выявлено не было**.

При последующей проверке на химические вещества в организме обнаружили противоаллергическое средство **дифенгидрамин**. Дальнейший количественный анализ показал, что концентрация этого вещества составила 0,44 мг/л в крови и 2,5 мг/мл в моче. Было установлено, что причиной смерти стала острая общая гипотермия. Вероятно, **сонливость**, индуцированная препаратом, вызвала длительное нарушение сознания и невозможность выбраться из ванны с проточной холодной водой.

[Препараты I поколения крайне неселективны: помимо H₁-рецепторов они воздействуют на мускариновые, серотониновые и α-адренергические медиаторные системы, а также на ионные каналы сердца.]

При этом, по оценкам учёных, в мире число пациентов только с аллергическим ринитом превышает 500 млн²⁰, а распространённость астмы, хронической идиопатической крапивницы и атопического дерматита продолжает расти в течение последних нескольких десятилетий²¹. Легко представить желание пациентов и врачей использовать новые эффективные препараты для лечения аллергических заболеваний.

Всё это позволило АГП I быстро стать популярными и часто назначаемыми, а некоторые их долгосрочные побочные эффекты, например негативное влияние на сердце^{10,14}, начинают выявлять только в последнее время после утверждения **современных стандартов** клинических исследований.

В настоящее время эти средства входят в пятёрку наиболее используемых медикаментов, в том числе у детей, причём нередко в режиме off-label²². Одним из самых распространённых антиаллергических препаратов в России остаётся АГП I «Супрастин»²³. Популярности АГП I способствуют ещё несколько факторов. В частности, долгое время все эти препараты можно было купить **без визита к врачу**, а для некоторых свободная доступность сохраняется до сих пор²⁴.

Более того, например, хлорфенирамин входит в состав большого количества комбинированных средств для облегчения симптомов простуды, **отпускаемых без рецепта**. Такой подход способствует формированию у общественности **представления о безопасности** этих медикаментов и препятствует достаточной осведомлённости об их потенциальном вреде и возможности злоупотреблений²⁵.

От четверти до 66,6% пациентов используют АГП I для **самолечения**²⁶, в том числе при бессоннице, что обусловлено их способностью оказывать длительное седативное действие²⁷.

Не стоит забывать, что интоксикация АГП I может быть как случайной, так и преднамеренной — помимо лечения их используют в качестве **средства суицида** или получения эйфории. Причём отмечено, что попытки самоубийства в основном возникают у двух категорий — детей и пожилых пациентов²⁸. В 2016 году исследование показало, что передозировка дифенгидрамина составляет 3,2% всех



© Alexandr Music / Коллекция/Fotok

[Интоксикация АГП I может быть как случайной, так и преднамеренной — помимо лечения их используют в качестве средства суицида, а попытки в основном возникают у детей и пожилых пациентов.]

случаев смерти от лекарств в США, где он входит в число 15 препаратов, наиболее часто ведущих к летальному исходу из-за неправильного применения²⁹. При этом большинство случаев **интоксикации** этими препаратами приходится на пациентов младше 6 лет²⁶.

Использованию АГП I способствуют также недостаточное знание врачами современных рекомендаций (**примерно 27%** назначают препараты I поколения)³⁰, слабая осведомлённость родителей об опасности неблагоприятных побочных эффектов, а также **плохое информирование** фармацевтами покупателей о возможных осложнениях при применении АГП I^{31,32}. Несмотря на то что ВОЗ и многие другие медицинские регуляторы выступают с инициативами против использования АГП I у детей²⁶, эти препараты всё ещё занимают **значительную долю рынка**. Современных

фармакоэкономических исследований на эту тему немного, но ещё в 2006 году, по данным Международного агентства медицинской статистики (Intercontinental medical statistics, IMS), в Испании из 2 млн проданных упаковок АГП **34%** приходилось на АГП I³³.



На рынке АГП сложилась парадоксальная ситуация — **опасные и менее эффективные** представители «старого» поколения по-прежнему крайне популярны, даже несмотря на то, что современные АГП II **сравнимы** с ними по цене. Настало время сменить подход, обеспечив пациентам, особенно детям, наилучший выбор. **SP**

Литература и источники

1. Емельянов А.В. Клиническое применение H1-антигистаминных препаратов в клинической практике // Медицинский совет. 2016. №4. С. 74–81.
2. Dörwald F.Z. Lead optimization for medicinal chemists: pharmacokinetic properties of functional groups and organic compounds. Vispr: John Wiley & Sons, 2013. P. 225.
3. Shan L., Dauvilliers Y., Siegel J.M. Interactions of the histamine and hypocretin systems in CNS disorders // *Nat. Rev. Neurol.* 2015. Vol. 11. №7. P. 401–413. [PMID: 26100750]
4. Вахитов Х.М., Маланичева Т.Г., Сердинская И.Н. и др. Эффективность антигистаминных препаратов в терапии атопического дерматита у детей // Медицинский совет. 2021. №17. С. 220–224.
5. 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]
6. 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]
7. Kusano M., Fujishiro M., Hashimoto M. et al. An unusual case of fatal hypothermia involving topical diphenhydramine // *Forensic Toxicol.* 2023. Vol. 41. №1. P. 158–163. [PMID: 36652061]
8. Boyle J., Eriksson M., Stanley N. et al. Allergy medication in Japanese volunteers: treatment effect of single doses on nocturnal sleep architecture and next day residual effects // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22. №7. P. 1343–1351. [PMID: 16834833]
9. Walker S., Khan-Wasti S., Fletcher M. et al. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: Case-control study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. №2. P. 381–387. [PMID: 17560637]
10. Fein M.N., Fischer D.A., O'Keefe A.W., Sussman G.L. CSACI position statement: Newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticarial // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019. Vol. 15. P. 61. [PMID: 31582993]
11. Ravera S., Monteiro S.P., De Gier J.J. et al. A European approach to categorizing medicines for fitness to drive: Outcomes of the DRUID project // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012. Vol. 74. №6. P. 920–931. [PMID: 22452358]
12. McKay M.P., Groff L. 23 years of toxicology testing fatally injured pilots: Implications for aviation and other modes of transportation // *Accid. Anal. Prev.* 2016. Vol. 90. P. 108–117. [PMID: 26928292]
13. Huynh D.A., Abbas M., Dabaja A. Diphenhydramine toxicity. Treasure Island, FL: StatPearls publishing, 2023. [PMID: 32491510]
14. Simons F.E., Simons K.J. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128. №6. P. 1139–1150. [PMID: 22035879]
15. Palmer R.B., Reynolds K.M., Banner W. et al. Adverse events associated with diphenhydramine in children, 2008–2015 // *Clin. Toxicol. (Phila.)*. 2020. Vol. 58. №2. P. 99–106. [PMID: 31062642]
16. Nishino T., Wakai S., Aoki H., Inokuchi S. Cardiac arrest caused by diphenhydramine overdose // *Acute Med. Surg.* 2018. Vol. 5. №4. P. 380–383. [PMID: 30338086]
17. Chu D.K., Oykhman P., Sussman G.L. How to use antihistamines // *CMAJ.* 2021. Vol. 193. №14. P. 478–479. [PMID: 33824145]
18. Авдеева Т.Г., Крикова А.В., Крюкова Н.О. и др. Анализ российского фармацевтического рынка и врачебных назначений антигистаминных препаратов при аллергических заболеваниях и болезнях органов дыхания у детей в амбулаторных условиях // *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2015. Т. 20. №3. С. 9–12.
19. Nieto A., Nieto M., Mazón Á. The clinical evidence of second-generation H1-antihistamines in the treatment of allergic rhinitis and urticaria in children over 2 years with a special focus on rupatadine // *Expert Opin. Pharmacother.* 2021. Vol. 22. №4. P. 511–519. [PMID: 33198523]
20. Kawauchi H., Yanai K., Wang D.Y. et al. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of non-sedative properties // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. №1. P. 213. [PMID: 30626077]
21. Brozek G., Lawson J., Szumilas D., Zejda J. Increasing prevalence of asthma, respiratory symptoms, and allergic diseases: Four repeated surveys from 1993–2014 // *Respir. Med.* 2015. Vol. 109. №8. P. 982–990. [PMID: 26153339]
22. Motola D., Donati M., Biagi C. et al. Safety profile of H1-antihistamines in pediatrics: An analysis based on data from VigiBase // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2017. Vol. 26. №10. P. 1164–1171. [PMID: 28653802]
23. DSM Group представила обзор аптечных продаж антигистаминных средств в январе — августе 2023 года // *Фармацевтический вестник.* 2023. — URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/DSM-Group-predstavila-obzor-aptechnyh-prodaj-antigistaminnyh-sredstv-v-yanvare-avguste-2023-goda.html>.
24. Diphenhydramine. — URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01075>.
25. Schifano F., Chiappini S., Miuli A. et al. Focus on over-the-counter drugs' misuse: A systematic review on antihistamines, cough medicines, and decongestants // *Front. Psychiatry.* 2021. Vol. 12. P. 657397. [PMID: 34025478]
26. Yehya A., Numan M., Matalqah L. No time for lullabies tracing down pharmacological effects and uses of H1-antihistamines in children younger than 6 years // *Glob. Pediatr. Health.* 2021. Vol. 8. P. 1–6. [PMID: 33748342]
27. Thunander S.L., Fornstedt W.B., Wändel L.U. et al. Sedating antihistamines — risk of severe intoxication // *Läkertidningen.* 2021. Vol. 118. P. 21037. [PMID: 34590703]
28. Borowy C.S., Mukherji P. Antihistamine toxicity. Treasure Island, FL: StatPearls publishing, 2023. [PMID: 29493943]
29. Cieri G., Mohr A.L.A., Browne T., Logan B.K. Diphenhydramine: An adulterant found in illicit street drugs. Horsham: Fredric Rieders Family Foundation, 2023. P. 1.
30. Zeerak S., Godse K., Kumar S. Awareness of family physicians towards antihistamines // *Indian J. Dermatol.* 2019. Vol. 64. №2. P. 112–114. [PMID: 30983606]
31. Khojah H.M. Do pharmacists counsel customers about the effects of sedating antihistamines on driving skills? A survey of community pharmacies in Saudi Arabia // *J. Int. Med. Res.* 2019. Vol. 47. №5. P. 2018–2025. [PMID: 30885078]
32. Kizu J. Patients taking antihistamines and their effects on driving // *Yakugaku Zasshi.* 2017. Vol. 137. №3. P. 315–321. [PMID: 28250327]
33. Del Cuvillo A., Sastre J., Montoro J. et al. Use of antihistamines in pediatrics // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2007. Vol. 17. Suppl. 2. P. 28–40. [PMID: 18225708]