

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР АНТИГИСТАМИННОГО ПРЕПАРАТА В ПЕДИАТРИИ

Ю.В. Марушко, Л.Н. Полковниченко

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Резюме. В статье отражены современные взгляды на применение антигистаминных препаратов в педиатрии. Наиболее актуальным сегодня является использование у детей при острых и хронических аллергических заболеваниях нового антигистаминного препарата левоцетиризина.

Ключевые слова: аллергия, дети, левоцетиризин.

В настоящее время отмечается рост частоты и выраженности аллергических заболеваний. По данным литературы, аллергическими заболеваниями страдают от 10 до 15% населения [1,2]. В структуре всех аллергических заболеваний в мире 20–40% занимает аллергический ринит (АР) и около 7–10% — бронхиальная астма (БА); 15% пациентов с АР страдают и БА и 76% с БА имеют АР [1–4]. Однако истинный показатель заболеваемости намного выше, так как обращаемость населения к аллергологу имеет место в случаях сформировавшегося заболевания и даже развития осложнений, ранние симптомы болезни часто остаются не выявленными. Поэтому привлечение специалистов общего профиля (педиатр, семейный врач) для наиболее ранней диагностики аллергических заболеваний является в настоящее время наиболее приоритетным.

Наиболее точная и полная картина, отражающая современную эпидемиологию аллергических заболеваний у детей, представлена результатами крупнейшего за последние годы международного эпидемиологического проекта по изучению распространенности аллергических заболеваний в странах Западной и Восточной Европы ISAAC (the International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Согласно данным исследования, распространенность астмы среди детей 6–7 лет в различных странах варьирует от 4,1% до 32,1%. Существенно увеличиваются и затраты на лечение больных с астмой, аллергическими ринитами, атопическим дерматитом [23,24,26]. Эти состояния требуют активного терапевтического вмешательства, которое должно быть эффективным, безопасным и хорошо переносимым пациентами.

Наиболее широкое применение в клинической практике при симптомах аллергии нашли препараты с антигистаминным действием. Целесообразность применения антигистаминных препаратов (АГП) при различных аллергических заболеваниях (крапивнице, атопическом дерматите, аллергическом рините и конъюнктивите) обусловлена широким спектром эффектов гистамина. Этот медиатор способен оказывать влияние на дыхательные пути (вызывая отек слизистой носа, бронхоспазм, гиперсекрецию слизи), кожу (зуд, волдырно-гиперемическую реакцию), желудочно-кишечный тракт (кишечные колики, стимуляцию желудочной секреции), сердечно-сосудистую систему (расширение капиллярных сосудов, повышение проницаемости сосудов, гипотензию, нарушение сердечного ритма), гладкую мускулатуру (спазм) [5,20,23–25]. В настоящее время для каждой аллергической патологии создана ступенчатая схема, в которой прописано использование лекарственных средств при той или иной тяжести заболевания. Если говорить об АГП, то они, в виде моно- или комбинированной терапии, показаны и при легком, и при среднетяжелом, и при

тяжелом течении аллергического ринита. Конечно, речь идет о препаратах нового поколения, которые имеют значительные преимущества и должны применяться сегодня у детей с хроническими формами аллергических заболеваний [26–29,40].

История создания и применения АГП начинается с 30-х годов XX в. и тесно связана со временем (1907), когда был синтезирован гистамин (A. Windaus, W. Vogt) — один из важнейших медиаторов аллергии, выполняющий функцию посредника разнообразных физиологических и патологических реакций [30].

Одним из важнейших вопросов, касающихся АГП, является их классификация, предложенная Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ, 2003) [24]. По этой классификации все АГП делятся на препараты «старого» и «нового» поколения. Они различны по механизмам действия, каждый из них имеет свои преимущества и недостатки, а выбор врачом наиболее подходящего препарата для пациента определяется конкретной клинической ситуацией, его знаниями характеристиками препарата и опытом применения.

В клинической практике по-прежнему используются термином «антигистаминные препараты I и II поколения». В основе такого разделения лежит их способность вызывать седативный эффект. Препараты I поколения хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и взаимодействуют с H1-гистаминовыми рецепторами в коре головного мозга, обуславливая развитие седативного эффекта и блокируя физиологический эффект эндогенного гистамина. Седативный эффект может варьировать от легкой сонливости до глубокого сна. Седативное действие подразумевает не только сонливость, но и влияние на тонкие функции мозга и психомоторную активность. Практически все АГП I поколения (дифенгидрамин, хлоропирамин, клемастин, мебгидролин, прометазин) имеют разной степени выраженности седативный эффект, что ограничивает их применение у детей школьного возраста и взрослых. Некоторые из них (дифенгидрамин) могут оказывать парадоксальное влияние на ЦНС в виде беспокойства, возбуждения, раздражительности. Кроме того, АГП I поколения блокируют не только H1-рецепторы, но и проявляют конкурентный антагонизм в отношении ацетилхолина на уровне нейрональных и нейромусcularных мускариновых рецепторов. Поэтому антагонисты мускариновых рецепторов могут вызывать такие побочные эффекты, как сухость во рту, запор (за счет воздействия на мускариновые M3-рецепторы слюнных желез и диффузные M2 желудка), тахикардию (действуя на постсинаптические мускариновые M2-рецепторы сердца). К недостаткам большинства АГП I поколения относится феномен тахифилаксии (привыкание), требующий смены препарата каждые 7–10 дней [41–46].

Препараты II поколения имеют большую биодоступность (около 95%), практически не подвергаются пресистемной элиминации. За счет отличия в химической структуре они почти не проникают через гематоэнцефалический барьер, за исключением цетиризина, который создает в ликворе около 10% от плазменной концентрации [6,7,52]. Продолжительность действия препаратов II поколения выше, большинство из них применяются 1 раз в день (астемизол, лоратадин, эбастин, цетиризин, левоцетиризин), что повышает комплаентность лечения. Антигистаминные препараты II поколения связываются с H1-рецепторами неконкурентно [32–34]. Такие соединения с трудом могут быть вытеснены с рецептора, а образовавшийся лиганд-рецепторный комплекс диссоциирует сравнительно медленно, чем и объясняется их более продолжительное действие. У этой группы препаратов были выявлены серьезные побочные эффекты, связанные с кардиотоксичностью [10,13,43–47]. В терапевтических дозах они обладают хорошим профилем безопасности. Однако при замедлении метаболизма этих препаратов ферментами печени (CYP3A4 системы цитохрома P450) происходит накопление неметаболизированных исходных форм, что приводит к нарушению сердечного ритма (желудочковая «веретенообразная» тахикардия, на ЭКГ — удлинение интервала QT). Такое осложнение может возникнуть у больных с нарушениями функции печени при одновременном применении макролидов, противогрибковых производных имидазола, других медикаментов и пищевых компонентов, которые тормозят оксигеназную активность CYP3A4 системы цитохрома P450. Указанный побочный эффект характерен для терфенадина, астемизола (применение запрещено в США, России и некоторых других странах), в значительно меньшей степени — лоратадина [41,43–47,50,53–55].

Представитель II поколения цетиризин, в отличие от других гистаминоблокаторов, выводится преимущественно в неизменном виде почками (70%) и с желчью (10%). Это ценно при нарушении выделительной функции печени и требует коррекции дозы у больных с почечной недостаточностью. Применение цетиризина обосновано с позиций доказательной медицины. Он способен снижать риск развития БА, не вызывает тахифилаксии и может использоваться длительными непрерывными курсами (до 18 мес), не обладает седативными свойствами и, помимо собственно противоаллергического эффекта, оказывает еще и противовоспалительное действие и выраженный противозудный эффект [9,14]. В масштабном многоцентровом клиническом исследовании ЕТАС с участием 817 пациентов был подтвержден высокий профиль безопасности цетиризина: при приеме в течение 18 месяцев ни у одного ребенка по данным электрокардиографии не было зарегистрировано удлинения интервала QT [12].

Поиск более эффективных форм антигистаминных средств привел к созданию препаратов на основе активных метаболитов, получаемых за счет трансформации исходного средства, что во многом увеличивает их эффективность и уменьшает количество побочных эффектов [14]. Цетиризин сам является активным метаболитом, оптимизация этого направления в клинической фармакологии привела к развитию учения об энантиомерах и появлению на рынке левовращающего оптического изомера цетиризина — левоцетиризина. Его фармакодинамика и фармакокинетика в настоящее время изучены достаточно хорошо [9,12]. Левоцетиризин — левовращающий оптический изомер цетиризина, селективный и мощный антагонист периферических H1-рецепторов. Левоцетири-

зин быстро всасывается в кишечнике, транспортируется в печень, а оттуда поступает в кровоток, не подвергаясь печеночному метаболизму, т.к. является конечным метаболитом. Препарат не взаимодействует с цитохромом P450, за счет чего не имеет конкурентного лекарственного взаимодействия. Левоцетиризин не обладает кардиотоксическим действием, имеет низкий объем распределения, за счет чего обнаруживается на клеточных мембранах. Препарат выводится из организма преимущественно почками в неизменном виде. При исследовании фармакодинамики на добровольцах установлено, что левоцетиризин имеет вдвое большее сродство к H1-рецепторам, чем цетиризин; действуя в вдвое меньшей дозе, по антигистаминной активности равен цетиризину [36–39]. Эффективность и безопасность левоцетиризина продемонстрирована в двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях, проводимых с участием пациентов с сезонными или персистирующими АР [16,36,37]. Терапевтическая активность 5 мг левоцетиризина приблизительно равна терапевтической активности 10 мг цетиризина. Левоцетиризин не влияет на величину QT-интервала на ЭКГ, ингибирует аллергические реакции при введении гистамина, специфических алергенов, при холодовой крапивнице, снижает бронхоконстрикцию при БА, не оказывает действия на ЦНС, а также на серотониновые рецепторы [7,16,22].

Одним из главных аспектов применения АГП в педиатрии является безопасность [35,49]. Опубликованные данные по многоцентровым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованиям по применению H1-блокаторов у детей [29, 49–51] позволили сформулировать принципы выбора антигистаминных средств у детей: детям младше 6 месяцев не рекомендуется назначать H1-АГП; для возрастной группы от 6 месяцев до 5 лет показатели безопасности продемонстрированы только у 2-го поколения H1-АГП (цетиризин, дезлоратадин, левоцетиризин, лоратадин).

В трех рандомизированных, слепых, плацебо-контролируемых исследованиях среди детей младшего возраста, принимавших длительно цетиризин (18 месяцев), левоцетиризин (18 месяцев), лоратадин (12 месяцев) клинически не было выявлено побочных эффектов, гематологических, биохимических или ЭКГ-нарушений, влияющих на рост или массу тела, на поведение, развитие или обучение [10,12,19,21].

Эффективность и безопасность левоцетиризина при лечении АР и конъюнктивита подтверждена в серии контролируемых исследований [7,17,18,22]. Так, показано, что применение левоцетиризина у больных с персистирующим АР с сенсibilизацией к пыльце трав и домашней пыли приводит к улучшению качества жизни и снижению стоимости лечения [7,18,22]. Установлен также положительный эффект левоцетиризина при лечении крапивницы. Особо следует отметить, что результаты исследований свидетельствуют не только о клинической эффективности, но и о высоком профиле безопасности левоцетиризина, как у взрослых, так и у детей [7]. Серьезных гематологических, биохимических или ЭКГ-нарушений, а также негативного влияния препарата на физическое развитие, поведение или обучение детей не отмечено. При этом частота побочных эффектов левоцетиризина не отличалась от плацебо даже при длительном его применении [6].

Применение АГП при вирусных инфекциях. Хорошо известно, что респираторная вирусная инфекция у детей младшего возраста может приводить к развитию атопии в более старшем возрасте. По данным литературы, отмечена

связь между ОРВИ у детей до года (в 48% риновирусной этиологии) и развитием астмы, атопии и обструктивных болезней легких у детей после 5 лет (n=148) [31,53]. Отмечена связь между бронхолитами у детей младшего возраста и развитием астмы или экземы в более старшем возрасте [54]. Наблюдение в течение 5 лет за 95 000 детей подтвердило связь между респираторной вирусной инфекцией у детей младшего возраста и развитием астмы [52–55].

Результаты коокрановского метаанализа по применению антигистаминных препаратов при простудных заболеваниях, опубликованного в 2005 г. [36–38], позволили прийти к заключению о том, что монотерапия АГП, как у детей, так и у взрослых, не влияет на продолжительность симптомов простуды (заложенность носа, ринорею, чихание или улучшение самочувствия пациентов). Антигистаминные препараты I поколения вызывают больше побочных эффектов в сравнении с плацебо, в частности, они способны вызывать седативный эффект. Комбинация АГП и деконгестантов неэффективна при использовании у маленьких детей. У детей старшего возраста и взрослых пациентов в большинстве исследований была продемонстрирована эффективность АГП, как в достижении выздоровления, так и в отношении назальной симптоматики. Однако остается до конца не ясным, являются ли данные эффекты клинически значимыми или нет.

Влияние разных АГП изучалось на различных моделях в клинической практике. Сравнительное исследование ингибирующей активности левоцетиризина и дезлоратадина на волдырь и гиперемию проводилось на 18 здоровых добровольцах в течение 24 ч. Подавление волдыря через 4 часа у левоцетиризина было в три раза эффективнее, чем у дезлоратадина. Через 24 часа ингибирующая активность левоцетиризина оставалась вдвое выше, чем у дезлоратадина. Эти результаты коррелируют с уровнем занятости рецепторов, которая у левоцетиризина составляет 90% через 4 часа и 57% через 24 часа, а у дезлоратадина — 71% через 4 часа и 43% через 24 часа, и доказывают, что занятость рецепторов является хорошим предсказателем антигистаминовой активности левоцетиризина и дезлоратадина на коже человека [7,12].

Что касается продолжительности терапевтического эффекта, левоцетиризин также оказался заслуживающим внимания. Двойное слепое рандомизированное перекрестное сравнение эффективности однократной дозы левоцетиризина, эбастина, фексофенадина, лоратадина, мизоластина и плацебо в подавлении отека и эритемы, вызванных гистамином, в течение 24 часов у здоровых мужчин [7] показало, что воздействие левоцетиризина отличалось наибольшей силой и постоянством. Далее располагались эбастин, фексофенадин и мизоластин, которые оказывали практически идентичный эффект на подавление отеков.

Эффективность лоратадина была самой низкой. Левоцетиризин, фексофенадин и мизоластин подавляли эритему и отеки через 1 час после назначения, и их действие достигало максимального уровня через 4 часа. Эбастин и лоратадин могут отличаться от группы плацебо только через 4 часа. Только после приема левоцетиризина отмечалось «полное» блокирование уртикарной реакции (на 95% и более). Блокирование уртикарной реакции не менее чем на 70% длилось в среднем 21,4 часа после однократного приема левоцетиризина [9].

У взрослых больных с сезонными АР по сравнению с дезлоратадином 5 мг, левоцетиризин более значимо облегчал симптомы по отношению к плацебо. Терапевтический эффект оставался значительным через 24 часа после первоначальной дозы. Отмечено более быстрое начало действия по сравнению с дезлоратадином (1 ч vs 3 ч) [16].

В другом сравнительном исследовании при сезонном АР пациенты, не ответившие на терапию другими АГП, отметили значительное улучшение в уменьшении суммарной шкалы симптомов, отражающей тяжесть болезни (T4 SS), на левоцетиризине 5 мг. Больше количество пациентов отдали предпочтение левоцетиризину 5 мг [15].

Левоцетиризин 5 мг обеспечивал более длительное облегчение симптомов (до 28 ч) по сравнению с фексофенадином 120 мг, и достоверно больше пациентов были удовлетворены лечением левоцетиризином 5 мг по сравнению с фексофенадином 120 мг через 24–28 ч после приема препаратов [20].

С появлением антилейкотриеновых препаратов в стандартах терапии АР представляют интерес сравнительные исследования с монтелукастом. Установлено, что левоцетиризин 5 мг значительно облегчал симптомы по сравнению с их базальным уровнем и значительно превосходил монтелукаст через 24 ч [21].

В сравнительном исследовании [6,7] по хронической крапивнице левоцетиризин превосходил дезлоратадин по таким показателям, как тяжесть, длительность зуда, общая клиническая эффективность, удовлетворенность пациентов лечением, время начала первых улучшений симптомов. Данные подтверждают профили безопасности обоих препаратов [17, 23,40].

Выводы

Левоцетиризин — АГП нового поколения, который в современных исследованиях показал высокий профиль эффективности и безопасности применения в педиатрической практике при хронических аллергических заболеваниях — аллергическом рините, крапивнице, атопическом дерматите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергический ринит и его влияние на астму, 2008. В сотрудничестве с Всемирной организацией здравоохранения // Рос. аллерголог. журн. — 2010. — Т.1. — С. 74–86.
2. Международный консенсус в лечении аллергического ринита (версия Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, 2000) // Рос. ринол. — 2000. — № 3. — С. 5–23.
3. Ревякина В. А. Современный взгляд на проблему аллергических ринитов у детей / В. А. Ревякина // Леч. врач. — 2001. — № 3. — С. 22–27.
4. Федоскова Т. Г. Роль аллергических заболеваний в общей клинической практике / Т. Г. Федоскова, Н. И. Ильина // РМЖ (Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей, социально-значимые заболевания). — 2004. — Т. 12 (14). — С. 876–885.
5. Overview of studies of treatments for hand eczema — the EDEN hand eczema survey / Van Coevorden A. M., Coenraads P. J., Svensson A. [et al.] // Br. J. Dermatol. — 2004. — Vol. 2. — P. 446–451.
6. Chen C. Physicochemical, pharmacological and pharmacokinetic properties of the zwitterionic antihistamines cetirizine

- and levocetirizine / C. Chen // *Curr. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 15 (21). — P. 2173—2191.
7. Klimek L. Levocetirizine: from scientific evidence to a potent modern-day treatment of today's allergic patients / L. Klimek // *Drugs Today (Barc)*. — 2009. — Vol. 45 (3). — P. 213—225.
 8. H1 antagonists: receptor affinity versus selectivity / Gillard M., Christophe B., Wels B. [et al.] // *Inflamm. Res.* — 2003. — Vol. 52. (Suppl. 1). — P. 49—50.
 9. Influence of cetirizine and levocetirizine on two cytokines secretion in human airway epithelial cells / Shih M. Y., Hsu J. Y., Weng Y. S., Fu L. S. // *Allergy Asthma Proc.* — 2008. — Vol. 29 (5). — P. 480—485.
 10. A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects / Grant A. J., Riethuisen J.-M., Moulart B., De Vos C. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2002. — Vol. 88. — P. 190—197.
 11. Kapp A. Levocetirizine is an effective treatment in patients suffering from chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, multicenter study / A. Kapp, W. J. Pichler // *Int. J. Dermatol.* — 2006. — Vol. 45(4). — P. 469—474.
 12. A randomized, double-blind, crossover comparison among cetirizine, levocetirizine, and ucb 28557 on histamine-induced cutaneous responses in healthy adult volunteers / Devalia J. L. [et al.] // *Allergy*. — 2001. — Vol. 56. — P. 50—57.
 13. Steinbrook R. Testing medications in children // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 1462—1470.
 14. Developmental pharmacology — drug disposition, action, and therapy in infants and children / Kearns G. L., Abdel-Rahman S. M., Alander S. W. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 1157—1167.
 15. Levocetirizine in persistent allergic rhinitis and asthma: effects on symptoms, quality of life and inflammatory parameters / Pasquali M., Baiardini I., Rogkakou A. [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. — 2006. — Vol. 36. — P. 1161—1167.
 16. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial / de Blic J., Wahn U., Billard E. [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 267—275.
 17. Gandon J. M. Lack of effect of single and repeated doses of levocetirizine, a new antihistamine drug, on cognitive and psychomotor functions in healthy volunteers / J. M. Gandon, H. Allain // *J. Clin. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 54. — P. 51—58.
 18. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study / Ciprandi G., Cirillo I., Vizzaccaro A., Tosca M. A. // *Clin. Exp. Allergy*. — 2004. — Vol. 34 (6). — P. 958—964.
 19. Levocetirizine but not desloratadine inhibits histamine-induced changes of nasal temperature measured by facial thermography / Larbig M., Stamm H., Hohlfeld J., Krug N. // *EAACI*, 2003.
 20. XPERT (reg): Levocetirizine long term treatment in patients suffering from Persistent Allergic Rhinitis / Bachert C. [et al.] // *Allergy*. — 2003. — Vol. 58:77 (Abstract 239).
 21. XPERT Study Group Levocetirizine improves health-related quality of life and health status in persistent allergic rhinitis / Walter Canonica G., Bousquet J., Van Hammee G. [et al.] // *Respiratory medicine*. — 2006. — Vol. 100 (10). — P. 1706—1715.
 22. Potter P. C. Paediatric Levocetirizine Study Group Efficacy and safety of levocetirizine on symptoms and health-related quality of life of children with perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *Annals of allergy, asthma & immunology* : official publication of the American College of Allergy / P. C. Potter // *Asthma, Immunology*. — 2005. — Vol. 95(2). — P. 175—180.
 23. ETAC. Early Treatment of the Atopic Child. First result. The UCB Institute of Allergy, 2001.
 24. Simons FER on Behalf of the Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study // *Pediatr. Allergy. Immunol.* — 2007. — Vol. 18. — P. 535—542.
 25. Hugo P. Van Bever Halting the Allergic March / Hugo P. Van Bever, Sudesh T. Samuel, Bee Wah Lee. // *WAO Journal*. — 2008. — P. 57—62.
 26. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis / Palmer C. N., Irvine A. D., Terron-Kwiatkowski A. [et al.] // *Nature Genetics*. — 2006. — Vol. 38(4). — P. 441—446.
 27. Developmental pharmacology — drug disposition, action, and therapy in infants and children / Kearns G. L., Abdel-Rahman S. M., Alander S. W. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 1157—67.
 28. Simons FER. Advances in H1-antihistamines // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 2203—17.
 29. Simons FER. H1-antihistamines in children. In: Simons FER, ed. *Histamine and H1-Antihistamines in Allergic Disease*. — 2nd edn. — New York, N.Y. : Marcel Dekker, Inc., 2002. — P. 437—64.
 30. Simons FER, on behalf of the ETAC Study Group. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 104. — P. 433—40.
 31. Prophylactic management of children at risk for recurrent upper respiratory infections: the Preventia I Study / Grimfeld A., Holgate S. T., Canonica G. W. [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. — 2004. — Vol. 34. — P. 1665—72.
 32. Apoptosis of human T-cell acute lymphoblastic leukemia cells by diphenhydramine, an H1 histamine receptor antagonist / Jangi S-M., Asumendi A., Arlucea J. [et al.] // *Oncol. Res.* — 2004. — Vol. 14. — P. 363-72.
 33. Malaviya R. Histamine as an autocrine regulator of leukemic cell proliferation / R. Malaviya, F. M. Uckun // *Leuk Lymphoma*. — 2000. — Vol. 36. — P. 367—73.
 34. Sedation with non-sedating antihistamines: four prescription event monitoring studies in general practice / Mann R. D., Pearce G. L., Dunn N., Shakir S. // *Br. Med. J.* — 2000. — Vol. 320. — P. 1184—7.
 35. Increased risk of serious injury following an initial prescription for diphenhydramine / Finkle W. D., Adams J. L., Greenland S., Melmon K. L. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* — 2002. — Vol. 89. — P. 244—50.
 36. Simons FER, on behalf of the ETAC study group Population pharmacokinetics of levocetirizine in very young children: the pediatricians-perspective // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 97—103.
 37. Retrospective population pharmacokinetics of levocetirizine in atopic children receiving cetirizine: the ETAC study / Hussein Z., Pitsiu M., Majid O. [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 59. — P. 28—37.
 38. Levocetirizine in 1—2 year old children: pharmacokinetic and pharmacodynamic profile / Cranswick N., Turzikova J., Fuchs M., Hulhoven R. // *Int. J. Clin. Pharmacol Ther.* — 2005. — Vol. 43. — P. 172—7.
 39. Simons FER, Simons KJ. Levocetirizine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in children age 6 to 11 years // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 116. — P. 355—61.
 40. Relevance of H1-receptor occupancy to H1-antihistamine dosing in children / Simons K. J., Benedetti M. S., Simons F.E.R. [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 119.

41. Wyngaarden J. B. The toxic effects of antihistaminic drugs / J. B. Wyngaarden, M. H. Seevers // JAMA. — 1951. — Vol. 145. — P. 277—82.
42. Fatal diphenhydramine intoxication in infants / Baker A. M., Johnson D. G., Levisky J. A. [et al.] // J. Forensic Sci. — 2003. — Vol. 48. — P. 425—8.
43. Jumbelic M. I. Alkylamine antihistamine toxicity and review of pediatric toxicology registry of the National Association of Medical Examiners / M. I. Jumbelic, R. Hanzlick, S. Cohle // Am. J. Forensic Med. Pathol. — 1997. — Vol. 18. — P. 65—9.
44. Nine J. S. Fatality from diphenhydramine monointoxication: a case report and review of the infant, pediatric, and adult literature / J. S. Nine, C. R. Rund // Am. J. Forensic Med. Pathol. — 2006. — Vol. 27. — P. 36—41.
45. Diphenhydramine and dimenhydrinate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management / Scharman E. J., Erdman A. R., Wax P. M. [et al.] // Clin. Toxicol. (Phila). — 2006. — Vol. 44. — P. 205—23.
46. West syndrome associated with administration of a histamine H1 antagonist, oxatomide / Yamashita Y., Isagai T., Seki Y. [et al.] // Kurume. Med. J. — 2004. — Vol. 51. — P. 273—5.
47. Starke P. R. Boxed warning added to promethazine labeling for pediatric use / P. R. Starke, J. Weaver, B. A. Chowdhury // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 2653.
48. Leelataweedwud P. Adverse events and outcomes of conscious sedation for pediatric patients: study of an oral sedation regimen / P. Leelataweedwud, Jr. WF. Vann // J. Am. Dent. Assoc. — 2001. — Vol. 132. — P. 1531—9.
49. The trial of infant response to diphenhydramine: the TIREd study — a randomized, controlled, patient-oriented trial / Merenstein D., Diener-West M., Halbower A. C. [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2006. — Vol. 160. — P. 707—12.
50. Daviss W. B. A chart review of cyproheptadine for stimulant-induced weight loss / W. B. Daviss, J. Scott // J. Child Adolesc. Psychopharmacol. — 2004. — Vol. 14. — P. 65—73.
51. Allotey P. Social medication and the control of children: a qualitative study of over-the-counter medication among Australian children / P. Allotey, D. D. Reidpath, D. Elisha // Pediatrics. — 2004. — Vol. 114. — P. 378—83.
52. Safety of cetirizine in infants 6 to 11 months of age: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / Simons F.E.R., Silas P., Portnoy J. M. [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 111. — P. 1244—8.
53. Long-term evaluation of the impact of the H1-receptor antagonist cetirizine on the behavioral, cognitive and psychomotor development of very young children with atopic dermatitis / Stevenson J., Cornah D., Evrard P. [et al.] // Pediatr. Res. — 2002. — Vol. 52. — P. 251—7.
54. Ridout S. M. Cetirizine overdose in a young child / S. M. Ridout, S. M. Tariq // J. Allergy Clin. Immunol. — 1997. — Vol. 99. — P. 860—1.
55. Cobb D. B. High-dose loratadine exposure in a six-year-old child / D. B. Cobb, W. A. Watson, M. C. Fernandez // Vet. Hum. Toxicol. — 2001. — Vol. 43. — P. 163—164.

РАЦІОНАЛЬНИЙ ВИБІР АНТИГІСТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ В ПЕДІАТРІЇ

Ю.В. Марушко, Л.М. Полковниченко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Резюме. У статті наведено сучасні погляди на застосування антигістамінних препаратів у педіатрії. Найбільш актуальним сьогодні є використання у дітей при гострих алергічних захворюваннях нового антигістамінного препарату левоцетиризину.

Ключові слова: алергія, діти, левоцетиризин.

RATIONAL CHOICE OF ANTIHISTAMINES IN PEDIATRICS

Y. Marushko, L. Polkovnichenko

National Medical University O. O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

Summary. The paper represents latest views on antihistamine drugs use in pediatrics. For today, the most essential at acute and chronic allergic diseases in children is use of new antihistamine drug — levocetirizine.

Key words: allergy, children, levocetirizine.