

Эффективность и безопасность дезлоратадина у детей. Обзор доказательной базы

В течение последних двух десятилетий достигнуты значительные успехи в ведении пациентов с аллергическими заболеваниями благодаря использованию улучшенных стратегий диагностики, терапии и профилактики. Прогресс был обусловлен внедрением в клиническую практику целого ряда стратегически важных стандартов и протоколов лечения. Несмотря на то что у детей и взрослых в формировании аллергической болезни принимают участие одинаковые механизмы, существуют определенные отличия течения, ответа на противоастматические препараты у взрослых и детей. Аллергические заболевания часто дебютируют в раннем детстве, и существуют особые проблемы, связанные с их диагностикой и лечением у детей первых пяти лет жизни.

В настоящее время антигистаминные препараты широко используются для контроля симптомов атопии. Однако применение антигистаминных препаратов первого поколения может повлечь за собой возникновение множества неблагоприятных побочных эффектов. Блокада центральных H_1 -гистаминовых и M -холинорецепторов вызывает выраженный седативный эффект, нарушение качества сна, снижение когнитивных функций. Атропиноподобное действие приводит к сухости слизистых оболочек, повышению вязкости бронхиального секрета, в связи с чем антигистаминные препараты первого поколения противопоказаны при бронхиальной астме. Вероятность снижения тонуса гладкой мускулатуры ограничивает их использование при болезнях желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей. К отрицательным явлениям относят и тахифилаксию – снижение клинической эффективности при длительном применении. Для этой группы средств характерны неблагоприятные взаимодействия с лекарствами и алкоголем, а также серьезные кардиотоксические эффекты. Учитывая низкое сродство антигистаминных препаратов первого поколения к H_1 -рецепторам, для достижения клинического эффекта необходимы их назначения в высоких дозах, а также частый прием препаратов.

Антигистаминные препараты второго поколения характеризуются большей безопасностью, включая уменьшение (левоцетиризин, цетиризин) или отсутствие (дезлоратадин, фексофенадин, лоратадин) снотворного эффекта, клинически незначимые антихолинергические эффекты и низкую вероятность взаимодействия с лекарственными веществами и пищевыми продуктами. В современных рекомендациях группы ARIA BO3 (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Initiative) антигистаминные препараты второго поколения рекомендованы всем пациентам с аллергическим ринитом независимо от характера (интермиттирующий или персистирующий) и тяжести течения болезни (легкое или умеренное/тяжелое). Группой ARIA сформулирован ряд требований к антигистаминным препаратам:

- селективная блокада H_1 -рецепторов;
- высокий антиаллергический эффект и его быстрое наступление;
- продолжительность действия – 24 ч (возможность приема 1 раз в сутки);
- отсутствие тахифилаксии;
- отсутствие клинически значимых взаимодействий с пищей и лекарственными препаратами;
- отсутствие седации и влияния на познавательные и психомоторные функции;
- отсутствие атропиноподобного действия;
- отсутствие эффекта увеличения массы тела;
- отсутствие кардиотоксических эффектов.

Главная цель исследований в области разработок антигистаминных препаратов –

максимальное уменьшение риска лекарственного взаимодействия, расширение спектра противоаллергической активности за счет влияния на различные звенья аллергического воспаления.

Результатом научных разработок в этой области стало создание дезлоратадина – антигистаминного препарата второго поколения, оказывающего противоаллергическое и противовоспалительное действие. Этот препарат блокирует как острую фазу аллергического воспаления, так и хронические системные проявления аллергии (в том числе атопии).

Дезлоратадин является неконкурентным блокатором H_1 -рецепторов и по антигистаминной активности превосходит лоратадин, терфенадин, фексофенадин и др. Дезлоратадин обладает более высоким сродством к H_1 -рецепторам, чем другие представители этой группы. Аффинность к H_2 -гистаминовым и мускариновым рецепторам у дезлоратадина в 15–50 раз меньше, чем к H_1 -гистаминовым рецепторам, что свидетельствует о его высокой селективности.

Фармакокинетика дезлоратадина у детей

После перорального приема дезлоратадин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и достигает максимальной концентрации в крови через 3 ч вне зависимости от приема пищи. Абсорбция препарата после перорального приема и его элиминация из организма не зависят от активности белков-переносчиков (например, Р-гликопротеина и полипептида – переносчика органических анионов). Препарат хорошо связывается с белками плазмы (80–90%). Дезлоратадин метаболизируется до 3-гидроксидезлоратадина. Биодоступность дезлоратадина пропорциональна дозе. Период полувыведения из организма человека составляет в среднем 27 ч, что определяет его однократный прием в сутки. Дезлоратадин выводится из организма в виде глюкуронового соединения; небольшая часть дозы выводится в неизменном виде с мочой (<2%) и калом (<7%). Считается, что до 6% населения слабо метаболизируют дезлоратадин, за счет чего увеличивается период полураспада до 50 ч. Этот период также может удлиняться при печеночной дисфункции.

В 1995 г. С. Lin et al. [1] изучили фармакокинетику дезлоратадина и лоратадина у 14 детей в возрасте 8–12 лет. При концентрации в плазме крови 3,79 нг/мл пик дезлоратадина в крови у детей составлял 1,69 ч, а средний период полураспада – 13,8 ч.

Фармакокинетический профиль дезлоратадина у детей был изучен S. Gupta et al. [2]. Авторы оценивали прием дезлоратадина у 18 детей 2–5 лет и 18 детей 6–11 лет. Пациенты из первой группы получали дезлоратадин в дозе 1,25 мг, второй – 2,5 мг. В обеих группах концентрация дезлоратадина достигала максимума через 2 ч после приема препарата,

средний период полураспада у младших детей составил 16,4 ч, у старших – 19,4 ч.

В другом исследовании S. Gupta et al. [3] использовали популяционный анализ фармакокинетики у 58 детей в возрасте от 6 мес до 2 лет. Пациенты были рандомизированы в зависимости от получаемой дозировки 1,25 или 0,625 мг. Наибольшая концентрация дезлоратадина у пациентов в возрасте до одного года составила 1,69 нг/мл, у старших – 1,56 нг/мл. Время, за которое удалось достичь максимальной концентрации, составило 3,16 и 3,1 ч соответственно. Период полувыведения составил 14,6 ч в младшей группе и 12,4 ч у детей в возрасте 1–2 года.

Таким образом, результаты исследования показывают, что фармакокинетика дезлоратадина у взрослых и детей отличается незначительно.

Клиническая эффективность дезлоратадина у детей

В 2005 г. G.A. Rossi et al. [4] провели четырехнедельное открытое рандомизированное клиническое исследование, цель которого – изучить эффективность дезлоратадина у 54 детей в возрасте 6–12 лет. Пациенты получали 2,5 мг дезлоратадина в виде сиропа 1 раз в день ежедневно. Дети, в анамнезе которых присутствовала бронхиальная астма, дополнительно получали короткие курсы β_2 -агониста. Симптомы в виде ринореи, чихания, кашля, глазных проявлений и зуда значительно уменьшились за период проведения исследования, при этом побочное действие при приеме препарата отмечалось только в одном случае в виде бессонницы и диареи.

Е.А. Dizdar et al. [5] провели исследование, в котором сравнивали регулярный и интермиттирующий (по мере появления симптомов) прием дезлоратадина у детей в возрасте 12–18 лет с аллергическим ринитом. Дети получали в одной группе дезлоратадин в дозе 10 мг ежедневно в утреннее время на протяжении 4 недель в период, когда концентрация аллергенов в воздухе была максимальной, в другой группе – дезлоратадин в той же дозе 1 раз в день только при появлении симптомов. В обеих группах до проведения лечения не были обнаружены статистические различия по клиническим проявлениям заболевания, тяжести его течения, маркерам воспалительного процесса и функции внешнего дыхания, при этом побочные эффекты в обеих группах не отмечались.

Результаты исследования показали высокую эффективность дезлоратадина в обеих группах. В группе детей, принимавших препарат на постоянной основе, частота приема сальбутамола была значительно меньше. Ученые пришли к выводу, что интермиттирующий прием дезлоратадина для большинства детей с аллергическим ринитом адекватно уменьшает выраженность клинических симптомов, однако постоянный прием в наиболее опасный период больше подходит для лечения детей с реактивностью дыхательных путей.

Безопасность применения дезлоратадина у детей разных возрастных групп

Дезлоратадин имеет исключительный по сравнению с другими антигистаминными препаратами профиль безопасности, не вызывает удлинение интервала QT и не влияет на другие параметры сердечной проводимости. Этот препарат не вызывает значимого побочного эффекта на желудочно-кишечный тракт, что подтверждается целым рядом клинических исследований. Дезлоратадин не оказывает седативного воздействия и не влияет на психомоторную функцию, так как не проникает через гематоэнцефалический барьер. Многочисленные исследования показали, что дезлоратадин – неседативный препарат, лишенный антихолинергических эффектов.

M. Bloom et al. [6] впервые оценили возможность использования дезлоратадина у 111 детей в возрасте от 2 до 5 лет и 129 детей в возрасте 6–11 лет. Доза дезлоратадина в младшей возрастной группе составила 1,25 мг, а в старшей – 2,5 мг. При этом не обнаружены различия по частоте возникновения умеренных побочных эффектов между детьми, получавшими препарат и плацебо. Также не было ни одного случая возникновения у детей серьезных осложнений в процессе лечения. Кроме того, при ЭКГ-исследовании не обнаружены существенные изменения у детей, получавших дезлоратадин в указанных дозах.

В. Prenner et al. в 2006 г. опубликовали результаты исследования, в котором изучили безопасность применения дезлоратадина у детей младшего возраста (от 6 месяцев до 2 лет) [7]. В исследовании 255 детей были рандомизированы в две группы, получавшие дезлоратадин (в дозе от 1 до 1,25 мг 1 раз в сутки ежедневно) и плацебо на протяжении 15 дней. Из побочных эффектов при приеме дезлоратадина отмечались сонливость (5,3% в основной группе и 7,3% в группе плацебо), диарея (6,1 и 2,4% соответственно), раздражительность (6,9 и 5,6%, соответственно). При исследовании ЭКГ у пациентов обеих групп существенные различия не отмечались. Также у детей младшего возраста не обнаружены тяжелые побочные эффекты от приема дезлоратадина.

Литература

1. Lin C., Radwanski E., Afrime M. et al. Pharmacokinetics of loratadine in pediatric subjects. *Am J Ther* 1995; 2: 504–508.
2. Gupta S., Khalilieh S., Kantesaria B. et al. Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63: 534–540.
3. Gupta S., Kantesaria B., Banfield C. et al. Desloratadine dose selection in children aged 6 months to 2 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 174–184.
4. Rossi G.A., Tosca M.A., Passalacqua G. et al. Evidence of desloratadine syrup efficacy and tolerability in children with pollen-induced allergic rhinitis. *Allergy* 2005; 60: 416–417.
5. Dizdar E.A., Sekerel B.E., Keskin O. et al. The effect of regular versus on-demand desloratadine treatment in children with allergic rhinitis. *Internat J Ped Otorhinolaryngol* 2007; 71: 843–849.
6. Bloom M., Staudinger H., Herron J. Safety of desloratadine syrup in children. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1959–1965.
7. Prenner B., Ballona R., Bueso A. et al. Safety of desloratadine syrup in children six months to younger than 2 years of age: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Ped Asthma Allergy Immunol* 2006; 19: 91–99.

Подготовил Владимир Савченко

