

# Цетиризин в ліченні алергічного риніта у дітей: питання і відповіді

**Согласно современным представлениям, аллергический ринит (АР) – это заболевание слизистой оболочки носа, в основе которого лежит воспалительная IgE-опосредованная реакция, вызванная контактом с причинно-значимыми аллергенами. Примечательно, что распространенность АР у детей даже превышает таковую у взрослых. Так, если во взрослой популяции распространенность АР достигает 10-30%, то среди детей она составляет 42%. Средний возраст пациентов на момент дебюта заболевания составляет 10 лет, а наибольшее число случаев АР регистрируется в возрасте 13-19 лет (ARIA, 2011). По последним прогнозам, если тенденция ежегодного роста распространенности АР в Европе сохранится, то на 1 ребенка без АР будет приходиться 3 ребенка с АР (G.W. Canonica et al., 2013). Таким образом, очевидно, что АР относится к числу именно тех клинических проблем, которые наиболее часто встречаются в повседневной практике педиатров. Большинство родителей маленьких пациентов с симптомами АР обращаются в первую очередь к участковому педиатру или семейному врачу. При этом в отличие от, например, антиген-специфической иммунотерапии (АСИТ), медикаментозная терапия при АР не является прерогативой только какого-то одного специалиста. Как аллерголог, так и врач общей практики, педиатр или оториноларинголог должны дать пришедшему на прием пациенту с симптомами АР рекомендации, которые позволят быстро улучшить его самочувствие (Д.А. Тулупов, Е.П. Карпова, 2015).**

Чтобы назначить ребенку с АР оптимальное лечение, на этапе сбора анамнеза и обследования необходимо уточнить форму заболевания (легкая, средняя, тяжелая), а также частоту и сезонность появления симптомов. Традиционно различают **сезонный АР (САР)** и **круглогодичный АР (КАР)**. В 2001 г. эта классификация была пересмотрена в программе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Алергический ринит и его влияние на бронхиальную астму), и было предложено подразделять АР по продолжительности симптомов на **персистирующий** (симптомы беспокоят более 4 дней в неделю или более 4 недель в году) и **интермиттирующий** (симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году). Течение АР может быть легким (у пациента имеются лишь незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон), средне-тяжелым и тяжелым, для которого свойственно наличие, по крайней мере, одного из следующих признаков: расстройство сна, нарушение повседневной активности, профессиональной деятельности или учебы, невозможность занятий спортом и нормального отдыха.

## Какие средства фармакотерапии АР допускаются к использованию у детей?

Фактически фармакотерапия АР у детей предусматривает использование тех же групп лекарственных средств, что и в лечении взрослых. Это антигистаминные препараты (АГП), стабилизаторы мембран тучных

клеток, антихолинергические средства, интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС). Однако их применение в педиатрической практике, безусловно, имеет свои особенности, в том числе в плане безопасности и дозирования у детей различных возрастных групп.

## Каким антигистаминным препаратом следует отдавать предпочтение в лечении детей с АР?

Для лечения АР у детей ARIA рекомендованы современные АГП II поколения, не вызывающие сонливости и седативного эффекта (цетиризин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, рупатадин). Особенности этих препаратов являются высокая аффинность к H1-рецепторам, значительная длительность действия (до 24 ч), отсутствие блокады других типов рецепторов, низкая проходимость через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах, хорошая всасываемость из желудочно-кишечного тракта, отсутствие инактивации препарата пищей, отсутствие тахифилаксии, отсутствие действия на слизистые оболочки, что вызывает их сухость и ухудшение отхождения мокроты.

Особое место среди АГП II поколения занимает цетиризин гидрохлорид, синтезированный в 1987 г. Для него характерны высокая специфичность к H1-гистаминовым рецепторам, низкий уровень метаболизма и существование независимого от блокады H1-гистаминовых рецепторов действия на клетки, вовлеченные в процесс иммунного ответа. Цетиризин гидрохлорид обладает способностью тормозить высвобождение гистамина из тучных клеток

и базофилов, ингибировать активацию эозинофилов и эпителиальных клеток дыхательных путей, подавляя экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), замедлять агрегацию тромбоцитов и высвобождение лейкотриенов различными типами клеток под действием аллергенных и неаллергенных стимулов. Эффект снижения уровня лейкотриенов при применении цетиризина обусловлен уменьшением перемещения лейкотриен-продуцирующих клеток (эозинофилы, базофилы и макрофаги) к месту аллергического ответа. Цетиризин гидрохлорид обладает некоторыми свойствами, уникальными по отношению к другим антигистаминным препаратам. Для него характерен стероид-спаринговый эффект: при одновременном назначении цетиризина гидрохлорида и ингаляционных кортикостероидов у больных бронхиальной астмой доза кортикостероидов может быть снижена или не повышаться, несмотря на контакт с аллергеном (Н.А. Иванова, 2014).

## Насколько безопасно назначать цетиризин детям?

Следует отметить, что на сегодня цетиризин является единственным антигистаминным препаратом, имеющим опыт непрерывного применения у детей в течение свыше 18 мес – столь длительный препарат применялся в ходе исследования ETAS у малышей в возрасте 1,5–2 лет. В этом исследовании было продемонстрировано, что препарат не оказывал никаких неблагоприятных эффектов на неврологическое развитие и поведение детей, а также не влиял на процессы роста, прибавки массы тела, развитие крупной и мелкой моторики и речи (F.E. Simons, 1999). По данным авторов количество нежелательных явлений, возникших после начала лечения, было аналогичным в группах цетиризина и плацебо. Очевидно, что это является одним из наиболее ярких свидетельств высокого профиля безопасности цетиризина.

Также было убедительно показано, что использование цетиризина не характеризуется кардиотоксическим потенциалом, который является предметом обеспокоенности при применении некоторых первых представителей АГП II поколения (Y.G. Yur, A.J. Camm, 2002; C. Davie et al., 2004). Более того, цетиризин считается препаратом, не оказывающим вредных эффектов даже во время беременности и лактации: Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США относит его к категории В, то есть

к препаратам, не имеющим риска для плода, установленного в исследованиях на животных или у людей. Показательно, что некоторые другие широко используемые АГП II поколения, например, дезлоратадин и фексофенадин отнесены к категории С (препараты, которые продемонстрировали вредное воздействие на плод у животных и эффекты которых на развитие человеческого плода неизвестны) (K. Yanai et al., 2012).

## Насколько применение цетиризина при АР у детей обосновано с позиций клинической фармакологии и доказательной медицины?

Применению цетиризина у детей с АР было посвящено большое количество клинических исследований. Так, раннее рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах, проведенное Watson и соавт. (1989), оценивало фармакокинетические и фармакодинамические свойства цетиризина в дозе 5 или 10 мг в сутки в течение 5 недель у детей с САР. Авторы продемонстрировали, что цетиризин быстро абсорбировался при приеме в дозе как 5 мг, так и 10 мг. Симптомы и признаки АР были подавлены в течение всего исследования, при этом ни один из пациентов не сообщил о седативном эффекте, сухости во рту или о любом другом нежелательном эффекте при применении любой исследуемой дозы цетиризина. Позднее Ciprandi и соавт. (1997) продемонстрировали, что дети, которые получали лечение цетиризином в дозе 5 мг/сут на протяжении 4 недель во время сезона пыления, отмечали достоверное уменьшение клинических симптомов ( $p < 0,01$ ); также у них наблюдалось уменьшение воспалительной клеточной инфильтрации ( $p < 0,03$ ), снижение экспрессии молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) на эпителиальных клетках ( $p < 0,05$ ) и растворимой ICAM-1 ( $p < 0,05$ ), а также катионного белка эозинофилов ( $p < 0,05$ ) в назальных смывах по сравнению с плацебо. Более того, отмечалась значимая корреляция между ослаблением симптоматики и уменьшением клеточной инфильтрации и особенно – экспрессии ICAM-1. Аналогичным образом, исследования по изучению влияния цетиризина в дозе 5 мг/сут на протяжении 2 недель на воспаление слизистой оболочки носа у детей, страдающих КАР, продемонстрировали, что он достоверно более эффективен, чем плацебо, в снижении уровня интерлейкина-4 ( $p < 0,01$ ), интерлейкина-8 ( $p = 0,01$ ), количества нейтрофилов и эозинофилов ( $p < 0,01$ ) и снижении экспрессии ICAM-1 на поверхности эпителиальных клеток ( $p < 0,02$ ) (G. Ciprandi et al., 2004; L. Fasce et al., 1996). Фактически имеют доказательства того, что непрерывное лечение цетиризином более эффективно, чем терапия по требованию, в плане достижения достоверно большего контроля над воспалением и клиническими симптомами у пациентов с АР (G. Ciprandi et al., 1997; M. Lauriello et al., 2005).

В исследованиях у детей и подростков с САР изучалось влияние лечения цетиризином в дозе 5–10 мг один раз в сутки в течение 2–4 недель на изменение от исходного значения степени

## ЦЕТРИН®

**ШВИДКА ДОПОМОГА ПРИ АЛЕРГІЇ.™  
БУДЬ-ДЕ, БУДЬ-КОЛИ.  
№1 В УКРАЇНІ ВІД АЛЕРГІЇ!™**



**Dr.Reddy's**

Цетрин® (цетиризин гидрохлорид), Таб 10мг №20 та №30. Виробник «Др.Редді'с Лабораторіс Лмітед», Індія, Таб. РС М ІІІ/6789/02/01 від 01.02.13 №77. Реклама лікарського засобу призначена для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначена для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях та симпозіумах з медичної тематики. Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією до медичного застосування. Таблетки Цетрини протипоказані для дітей до 6 років. Відпускється без рецепта. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою 03131, м. Київ, Столичне шосе, 103, оф. 11-Б, Представництво «Др. Редді'с Лабораторіс Лмітед» Тел: +380442075197. ТІЕ-31/08/2015-ОІС

\*За даними розробного аудиту Системи дослідження «ФорміСтандарт», який є аналітичним продуктом ТОВ «Проксіма Рісчерч», препарат Цетрин виробництва «Др. Редді'с Лабораторіс Лмітед», є лідером продажів у сегменті таблетованих антигистамінових препаратів (H1-блокери) в аптеках України в 1 півріччі 2015р. в гривнях.

\*\*Через 20 хв після разового прийому 10мг, дія спостерігається у 50% пацієнтів, згідно інструкції до медичного застосування.



тяжести симптомов, рассматривавшееся в качестве основного критерия эффективности (L. Allegra et al., 1993; M. Masi et al., 1993; D.S. Pearlman et al., 1997; S.A. Gillman et al., 2002). Аналогично исследованиям у взрослых, все исследования с участием детей и подростков продемонстрировали, что цетиризин приводил к достоверно большему уменьшению выраженности симптомов в целом и отдельных симптомов в сравнении с плацебо (по оценке пациента или ухаживающего за ним лица). Аналогичным образом было показано, что оцененное лечащим врачом общее улучшение или изменения симптоматики были более выраженными на фоне применения цетиризина в сравнении с плацебо (L. Allegra et al., 1993; M. Masi et al., 1993; D.S. Pearlman et al., 1997; S.A. Gillman et al., 2002). Влияние цетиризина на связанное со здоровьем качество жизни также было изучено в одном открытом неслепом исследовании с участием 572 детей с АР. Для этого использовался педиатрический опросник RQLQ (PRQLQ) (S.A. Gillman et al., 2002). Было продемонстрировано, что лечение цетиризином в дозе 10 мг один раз в сутки в течение 4 недель достоверно улучшало общую оценку по PRQLQ.

Дозозависимый эффект цетиризина в дозе 2,5; 5 или 20 мг один раз в сутки в течение 2 недель был изучен в одном крупном исследовании с участием 328 детей с КАР в возрасте 6-12 лет (S. Jobst et al., 1994). В то время как оценка количества дней без любых симптомов или с наличием только легких симптомов указывала, что только цетиризин в дозе 10 мг был достоверно более эффективен, чем плацебо в этом отношении (14,4% для цетиризина 10 мг в сравнении с 7,1% для плацебо;  $p=0,008$ ). Оценка количества дней без тяжелых симптомов указывала на то, что все дозы цетиризина были достоверно более эффективны, чем плацебо (80,7, 79,3 и 84,5% для цетиризина 2,5; 5 и 10 мг соответственно, в сравнении с 70% для плацебо).

В двух исследованиях у педиатрических пациентов изучались эффекты лоратадина (J. Cogren et al., 2005), кетотифена (J.J. Sienna-Monge et al., 1999) и оксатамида (D.S. Lai et al., 2002), которые показали, что все препараты значимо уменьшали выраженность симптомов АР от исходного значения и в сравнении с плацебо. Однако сравнение эффектов цетиризина, кетотифена и оксатамида дополнительно продемонстрировало, что цетиризин достоверно более выраженно снижал среднюю общую балльную оценку симптомов в сравнении с исходным показателем (на 63,7% для цетиризина, на 48,6% для кетотифена и на 48,1% для оксатамида;  $p<0,05$  для цетиризина в сравнении с кетотифеном/оксатамидом) на момент окончания лечения (D.S. Lai et al., 2002). Хотя было также выявлено, что все активные препараты улучшали связанное со здоровьем качество жизни у детей, о чем свидетельствовали меньшие средние показатели общей балльной оценки по PRQLQ через 12 недель лечения. Только эффекты цетиризина и оксатамида были достоверными в сравнении с плацебо (средние показатели балльной оценки по PRQLQ=46,9 для плацебо в сравнении с 26,9 для цетиризина и 26,2 для оксатамида;  $p<0,05$  для плацебо в сравнении с цетиризином/оксатамидом) (D.S. Lai et al., 2002). Кроме того, цетиризин значимо снижал количество назальных эозинофилов от исходных уровней (D.S. Lai et al., 2002).

Плацебо-контролируемое исследование у детей с КАР продемонстрировало, что лечение монтелукастом в дозе 4 мг один раз в сутки или цетиризином в дозе 5 мг один раз в сутки в течение 12 недель приводило к значимому снижению от исходных значений средних показателей балльной оценки симптомов в целом, общих показателей балльной оценки по PRQLQ, сопротивления носовых дыхательных путей и процента эозинофилов в назальных смывах в течение исследования в сравнении с плацебо (S.T. Chen et al., 2006). Более того, цетиризин достоверно превосходил монтелукаст в снижении показателей общей балльной оценки симптоматики на момент окончания лечения.

#### **?** Как правильно назначить Цетрин ребенку с АР с учетом возраста?

Цетрин можно назначать детям с 2-летнего возраста в дозе 2,5 мг/сут (при необходимости – до 5 мг/сут). У детей младшего школьного возраста (начиная с 6 лет) и подростков Цетрин может применяться без ограничений в той же суточной дозе, что и у взрослых – 10 мг (1 таблетка) в сутки. Следует отметить, что применение цетиризина у детей с АР широко изучалось в ходе многочисленных клинических исследований. Так, была убедительно доказана его способность достоверно уменьшать выраженность клинических симптомов и степень воспалительной инфильтрации слизистой оболочки носа, а также улучшать качество жизни как у детей младшего школьного возраста, так и у подростков с различными формами АР (Ciprandi et al., 1997, 2004; L. Fasce et al., 1996; L. Allegra et al., 1993; M. Masi et al., 1993; D.S. Pearlman et al., 1997; S. Jobst et al., 1994; S.A. Gillman et al., 2002). Также было показано, что у детей с АР цетиризин обеспечивает более выраженное ослабление симптоматики, чем лоратадин (J.J. Sienna-Monge et al., 1999) и кетотифен (D.S. Lai et al., 2002).

#### **?** Каковы преимущества применения препарата Цетрин у детей с АР?

В педиатрической практике цетиризин (Цетрин) обладает следующими преимуществами:

- высоким профилем безопасности, обеспечивающим возможность применения даже у детей раннего возраста (с 2 лет);
- возможностью самостоятельного назначения педиатром в качестве препарата первой линии для эффективного купирования симптомов у ребенка с клиническим диагнозом АР уже на этапе первой консультации до проведения дополнительного обследования у аллерголога;
- применением только 1 раз в сутки, что способствует соблюдению режима назначенного лечения;
- быстрым (эффект наступает уже через 20-60 мин после приема), длительным (на протяжении >24 ч) и высокоэффективным уменьшением выраженности основных симптомов АР, опосредованных действием гистамина (ринорея, чиханье и зуд в носу);
- многолетним опытом клинического применения как за рубежом, так и в Украине, а также солидной доказательной базой, убедительно подтверждающей эффективность и безопасность у детей с АР;
- отсутствием седативного эффекта и токсических реакций, возможностью назначения препарата при наличии у ребенка сопутствующих заболеваний;
- высоким качеством и доступной ценой препарата.

Подготовила Елена Терещенко



## Дайджест

### Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов: перспективный маркер для дифференциальной диагностики острого пиелонефрита у детей

Острый пиелонефрит является тяжелым заболеванием, которое иногда трудно диагностировать на основании клинических симптомов и общедоступных диагностических тестов, особенно у маленьких детей. Ученые из Хорватии изучили диагностическую ценность определения в моче липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (ЛАЖН), и возможность использования его в качестве биомаркера острого пиелонефрита. В этом исследовании типа случай-контроль приняли участие 134 ребенка (средний возраст – 2,5 года), которые проходили лечение в детской клинике Университетского центрального госпиталя г. Осиек (Хорватия). Пациенты были разделены на две группы: основная группа – 80 детей, у которых был диагностирован острый пиелонефрит; контрольная группа – 54 ребенка с лихорадочными состояниями различной этиологии, в том числе с циститом. У каждого ребенка определялось содержание ЛАЖН в моче, проводился анализ крови с определением количества лейкоцитов и уровня С-реактивного белка, общий анализ мочи. Кроме того, всем детям было проведено УЗИ почек и сканирование почек с димеркаптосукциновой кислотой. Уровень ЛАЖН измеряли методом хемилюминесцентного иммуоферментного анализа микрочастиц. Как показал анализ полученных результатов, значения ЛАЖН были достоверно выше в группе детей с острым пиелонефритом по сравнению с контрольной группой (113,6 нг/мл в сравнении с 10,2 нг/мл соответственно;  $p<0,001$ ). После проведения анализа исследуемых параметров и их сравнения по графически выстроенной кривой исследователи получили весьма обнадеживающие результаты в пользу теории дифференциации по уровню ЛАЖН ( $AUC=0,952$ ). Пороговое значение 29,4 нг/мл имело высокую чувствительность (92,5%) и специфичность (90,7%). Было показано, что ЛАЖН может использоваться как с целью дифференциации острого пиелонефрита от цистита (пороговое значение – 38,5 нг/мл), так и с целью дифференциации цистита от других лихорадочных состояний различной этиологии, отличных от инфекций мочевых путей (пороговое значение – 20,4 нг/мл). Таким образом, определение ЛАЖН в моче может быть полезным диагностическим биомаркером при остром пиелонефрите у детей, а также при дифференциации цистита от лихорадочных состояний другой этиологии, не связанных с инфекцией мочевых путей.

Arambasic J. et al. // Clin. Chem. Lab. Med. – 2015 Jun 6.

### Улучшение течения аллергического и неаллергического ринита: вторичное преимущество аденоидэктомии у детей

Хронический ринит (ХР) – одно из самых распространенных заболеваний детского возраста, фактором риска развития которого является аллергический ринит (АР). Как правило, при наличии АР дети страдают от гипертрофированных аденоидов чаще, чем при неаллергических ринитах (НАР). Вопросу о влиянии только лишь аденоидэктомии на облегчение симптоматики ХР или АР у детей было посвящено относительно небольшое количество исследований. Совсем недавно израильские ученые опубликовали результаты собственного ретроспективного исследования, в котором на основании анализа медицинских карт 47 детей, перенесших аденоидэктомию по поводу назальной обструкции и постоянного наличия экссудата в полости среднего уха, они определили влияние данного оперативного вмешательства на течение ХР, в том числе отдельно в подгруппах детей с АР и НАР. Подгруппы АР и НАР были выделены на основании симптомов, уровня IgE в крови и анализа мазков из носа. Гипертрофию аденоидов классифицировали при помощи аденоид-назофарингеального соотношения ( $АН>0,8$ ). Для оценки изменений течения ХР после операции использовался опросник. Об ослаблении симптомов ХР после аденоидэктомии сообщалось у 37 из 47 детей (79%), при этом у пациентов с АР было отмечено более выраженное улучшение, чем у пациентов с НАР (у 12 из 14 (86%) детей в сравнении с 25 из 33 (76%) детей соответственно), однако различие не было статистически значимым. Кроме того, у 41 пациента были изучены данные латеральных послеоперационных назофарингеальных рентгенограмм. Было выявлено, что у 20 из 26 (77%) пациентов с  $АН>0,8$  отмечалось полное, а у 4 из 26 (15%) пациентов – частичное разрешение симптомов ХР, т.е. в целом частота разрешения заболевания составляла 92% по сравнению с лишь 53% в подгруппе пациентов с  $АН<0,8$ , где полное разрешение симптомов ХР отмечалось у 6 из 15 пациентов, а неполное – у 2 из 15 пациентов ( $p<0,05$ ). Корреляция между размером аденоидных вегетаций и степенью разрешения симптомов ХР не была отмечена ни в одной из подгрупп. Клиническое улучшение не имело различий у пациентов с АР и НАР и было более выраженным у детей с гипертрофией аденоидов ( $АН>0,8$ ). Таким образом, авторы пришли к выводу, что течение ХР может улучшаться после выполнения аденоидэктомии у детей, в клинической картине у которых отмечалась назальная обструкция и хронический средний отит с экссудатом в барабанной полости.

Warman M. et al. // Ear Nose Throat J. – 2015 Jun. – Vol. 94 (6). – P. 220-227.

Подготовил Антон Вовчек