



УДК 616-021.3-036.12-053.2+615.373

Абатуров А.Е., Борисова Т.П.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»,
г. Днепр, Украина

Оптимальный выбор антигистаминного препарата при аллергических заболеваниях у детей

Резюме. Представлен сравнительный анализ современных данных о фармакодинамике, фармакокинетике, клинической эффективности и побочных эффектах активных метаболитов антигистаминных препаратов II поколения — левоцетиризина и дезлоратадина. К достоинствам левоцетиризина по сравнению с дезлоратадином относятся высокая оккупация H_1 -рецепторов, быстрое наступление эффекта и большая продолжительность действия. Данные клинических исследований подтверждают превосходство левоцетиризина над дезлоратадином в лечении хронической крапивницы и аллергического ринита.

Ключевые слова: аллергические заболевания; дети; левоцетиризин; дезлоратадин

Введение

Хроническая аллергическая патология регистрируется у 10 % детей [16]. Одним из ключевых звеньев патогенеза данных заболеваний является гиперпродукция гистамина. Многочисленные исследования показали, что гистамин, воздействуя на H_1 -рецепторы респираторной системы, глаз и кожи, вызывает характерные симптомы аллергии, а антигистаминные препараты способны их предотвращать [1, 6, 13].

Европейской академией алергологии и клинической иммунологии (EAACI/ARIA, 2006) сформулированы следующие требования к современным антигистаминным препаратам:

- способность селективно блокировать H_1 -рецепторы;
- наличие противовоспалительного действия в виде стабилизации мембран тучных клеток, ингибирование высвобождения биологически активных веществ, угнетение миграции и адгезии эозинофилов;
- отсутствие взаимодействия с другими лекарственными веществами, продуктами питания, а также влияния на кишечный транспорт белков;

— высокая степень безопасности, отсутствие взаимодействия с цитохромом P450 печени;

— отсутствие седативного эффекта и токсических реакций, возможность назначать препарат при наличии сопутствующих заболеваний;

— быстрота развития клинического эффекта и длительное действие (на протяжении 24 ч), что позволяет принимать препарат один раз в сутки;

— низкая вероятность развития тахифилаксии (привыкание к действию препарата).

Этим требованиям в полной мере отвечают H_1 -антигистаминные препараты II поколения, терапевтическая эффективность которых выше по сравнению с исходными соединениями [8].

H_1 -антигистаминные препараты второго поколения были введены в практику в 80-х годах прошлого века (рис. 1) как препараты, которые не обладают седативными свойствами или проявляют их в минимальной степени, так как плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. Однако необходимо отметить, что цетиризин, лоратадин и дезлоратадин, особенно в высоких дозах, вызывают

более выраженный седативный эффект, чем фексофенадин и левоцетиризин [25, 59].

Молекулярные структуры антигистаминных препаратов и гистамина не аналогичны и не являются конкурентами в процессе связывания с H₁-рецепторами. Молекулы антигистаминных препаратов и гистамин связываются с разными сайтами H₁-рецепторов. Таким образом, антигистаминные препараты являются обратными агонистами H₁-рецепторов [25].

Сравнительная характеристика активности и профиля клинического использования различных H₁-антигистаминных препаратов второго поколения представлена в табл. 1.

Наиболее высоким профилем безопасности и комплайенса обладают левоцетиризин и дезлоратадин [4, 41].

В Украине зарегистрировано несколько препаратов данной группы, в частности: активные метаболиты цетиризина (левоцетиризин) и лоратадина (дезлоратадин). Врач неизбежно сталкивается с проблемой оптимального выбора антигистаминного препарата при аллергических заболеваниях, особенно если требуется длительное лечение. Исходя из вышеизложенного, целесообразно провести сопоставление фармакодинамических и фармакокинетических особенностей левоцетиризина и дезлоратадина, сравнение их эффективности, исходя из доказательной базы по их применению. Они разрешены к применению у детей с 6-месячного возраста. У препаратов нет кардиотоксического действия. Оценка параметров электрокардиограммы не показала каких-либо существенных изменений длительности интервала QT [5, 12].

Фармакодинамика и фармакокинетика

Фармакодинамика и фармакокинетика левоцетиризина и дезлоратадина достаточно хорошо исследованы. Действие левоцетиризина развивается у 5 % больных через 12 минут после приема однократ-

ной дозы, у 95 % — через 0,5–1 час. Дезлоратадин начинает определяться в плазме крови в течение 30 минут после применения. Максимальная концентрация в плазме крови при приеме левоцетиризина достигается через $0,8 \pm 0,5$ часа после однократного приема внутрь терапевтической дозы. Самое длительное время, необходимое для достижения пиковых уровней в плазме (T_{max}), среди антигистаминных препаратов у дезлоратадина (≥ 3 часа). Равновесные концентрации в плазме крови достигаются на второй день для левоцетиризина и через шесть дней для дезлоратадина [48]. Объем распределения левоцетиризина — 0,4 л/кг, дезлоратадина — 49 л/кг. В связи с низким объемом распределения левоцетиризин обнаруживается только на клеточной мембране, т.е. там, где располагаются H₁-рецепторы, и не проникает внутрь клетки. Это определяет важные свойства левоцетиризина — высокую эффективность действия и отсутствие лекарственного взаимодействия, дающее возможность сочетать его с антибиотиками, противогрибковыми и другими препаратами [4].

Поскольку левоцетиризин — конечный метаболит, он не взаимодействует с печеночными изоферментами системы цитохрома P450 [9, 48]. В небольших количествах (менее 14 %) левоцетиризин метаболизируется в печени путем деалкилирования с образованием фармакологически неактивного метаболита. В связи с этим при выборе антигистаминного препарата у детей с нарушениями функции печени предпочтительно его назначение. Установлено, что у больных с нарушением функции печени максимальная концентрация в крови и изменение концентрации во время приема дезлоратадина были значительно выше, чем у здоровых людей, хотя концентрация препарата не превышала таковую при его применении в высокой дозе (45 мг/сут) в течение 10 дней. В более низкой терапевтической дозе 5 мг/сут дезлоратадин, вероятно, безопасен для больных с нарушенной функцией печени [7].

Вторая генерация H₁-антигистаминных препаратов	Левоцетиризин	2002	Кардиотоксичные препараты
	Дезлоратадин	2001	
	Мизоластин	1998	
	Фексофенадин	1996	
	Лоратадин	1993	
	Эбастин	1992	
	Астемизол	1982	
	Терфенадин	1979	
Первая генерация H₁-антигистаминных препаратов	Гидроксизин	1956	(Halpern) (Staub & Bovet)
	Димедрол	1944	
	Хлорфенирамин	–	
	Мепирамин	1948	
	Фенбензамин	1942	
	Тримоксидиэтиламин	1937	

Рисунок 1. История антигистаминных препаратов [26]

Выведение левоцетиризина из организма происходит с мочой (85 %) и калом (13 %). Преимущественное выведение левоцетиризина с мочой за счет клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции требует коррекции дозы при хронической почечной недостаточности.

Абсолютная биодоступность левоцетиризина высокая. Через 48 часов с мочой выводится 77 % от пероральной дозы препарата. Данные по этому поводу для дезлоратадина отсутствуют [48].

Период полувыведения левоцетиризина составляет 7–10 часов (в среднем $7,0 \pm 1,5$ часа), обеспечивает его длительный эффект и дает основание для применения 1–2 раза в сутки [5, 33].

Дезлоратадин характеризуется более длительным временем полувыведения и большей чувствительностью к H_1 -рецепторам, чем левоцетиризин, но при этом эффективность его ниже. Так, ингибирование гистамин-индуцированных волдыря и гиперемии через 4 часа после приема дезлоратадина составило 34 %, а левоцетиризина — 100 %. Более того, несмотря на то что левоцетиризин обладает более длительным временем полувыведения, степень уменьшения вышеописанных симптомов через 24 часа после приема — 60 %, в то время как после приема дезлоратадина — 32 % [18].

Новой моделью для прогнозирования клинической эффективности антигистаминных препаратов, в отличие от периода полувыведения и сродства к рецепторам, является показатель замещения рецепторов. Последний предиктор фармакодинамики в организме человека, учитывающий как аффинность препарата к рецептору, так и его концентрацию в плазме крови [35]. Установлено, что процент оккупации гистаминовых рецепторов более показателен в отношении антигистаминной активности [11, 37, 57].

В проведенном исследовании было показано [36], что через 4 и 24 часа после применения левоцетиризина оккупация H_1 -рецепторов была 90 и 57 % соответственно. Для дезлоратадина ее уровень значительно ниже и составляет 71 и 43 % соответственно. Это отражается на большей клинической эффективности левоцетиризина, чем дезлоратадина, доказанной в нескольких клинических исследованиях.

Сравнительная характеристика фармакокинетических и фармакодинамических свойств левоцетиризина и дезлоратадина представлена в табл. 2.

Противоаллергическое и противовоспалительное действие

Антигистаминные препараты второго поколения обладают противоаллергическими и противо-

Таблица 1. Сравнительная характеристика активности и профиля клинического использования различных H_1 -антигистаминных препаратов второго поколения [60, редактировано]

Характеристика	Левоцетиризин	Цетиризин	Лоратадин	Дезлоратадин	Эбастин	Флексофенадин
Аффинитет к H_1 -рецепторам	++	+	+	++	++	+
Аффинитет к $H_{2/3}$ -рецепторам	±	±	±	±	+	±
Метаболизация	++	±	+++	+++	+++	±
Аллергический ринит	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Крапивница	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Применение в детском возрасте	✓ (дети ≥ 6 месяцев)	✓ (дети 6–12 лет)	✓ (дети ≥ 2 лет)	✓ (дети ≥ 6 месяцев)	✓ (дети ≥ 2 лет)	✓ (дети ≥ 3 лет)
Применение при почечной недостаточности	✓	✓	✗	Осторожно при тяжелой почечной недостаточности	Осторожно	✗
Применение при печеночной недостаточности	✓	✓	✓	Не рекомендуется	Осторожно	✗
Взаимодействие с пищей	✗	✗	✗	✗	✗	Не рекомендуется
Применение у беременных и во время лактации	Осторожно	Осторожно	✗	✗	✗	✗
Взаимодействие с другими препаратами	Нет данных	✗	Потенциально с ингибиторами CYP3A4 и CYP2D6	✗	Нет данных	С антацидами

воспалительными свойствами. Подавляя эффекты возбуждения H_1 -рецепторов, они ингибируют аллергическое воспаление [19, 25, 58]. Рецепторы гистамина — H_1 -рецепторы экспрессируются эпителиальными и эндотелиальными клетками, различными иммунными клетками, сенсорными нейронами, миоцитами гладких мышц, а также встречаются в ткани центральной нервной системы (ЦНС), мозгового вещества надпочечников, сердца. Гистамин, взаимодействуя с H_1 -рецепторами, в ЦНС оказывает влияние на цикл сна и бодрствования и, вероятно, объясняет седативный эффект антигистаминных препаратов первого поколения, которые проникают через гематоэнцефалический барьер; в мышцах вызывает сокращение гладких мышечных клеток как пищеварительного тракта, так и дыхательных путей. Возбуждение H_1 -рецепторов сенсорных нейронов в носу вызывает зуд и чихание; эпителиоцитов, эндотелиоцитов — повышение сосудистой проницаемости, а иммунных — развитие воспалительной реакции [47].

Связывание H_1 -антигистаминных препаратов с H_1 -рецепторами препятствует воздействию гистамина на сенсорные нейроны, эндотелиоциты мелких кровеносных сосудов, иммунные клетки, что непосредственно подавляет аллергическое воспаление [56].

Полагают, что противовоспалительное действие антигистаминных препаратов реализуется за счет: 1) H_1 -независимой стабилизации мембран тучных клеток и базофилов, в основе которой лежит супрессия трансмембранного транспорта ионов Ca^{2+} [56]; 2) ингибирования процессов возбуждения фактора транскрипции NF- κ B [46]. Снижение активности NF- κ B сопровождается уменьшением продукции гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, эотаксина, RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted), остеопонтина, TNF- α и NO эндотелиоцитами, дендритными клетками, макрофагами и мононуклеарами периферической крови [40, 43, 45]. Доказано, что антигистаминные препара-

ты способствуют снижению экспрессии молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), которые являются маркерами аллергического воспаления. Антигистаминные препараты, вызывая торможение миграции эозинофилов, нейтрофилов и базофилов в органы-мишени, уменьшают проницаемость капилляров и спазм гладкой мускулатуры, предупреждают развитие отека тканей. Левоцетиризин ингибирует эотаксин-индуцируемый хемотаксис эозинофилов и трансэндотелиальную миграцию эозинофилов из микрососудов [50]. Дезлоратадин подавляет рекрутирование эозинофилов в очаг за счет супрессии RAF-индуцированного хемотаксиса адгезии эозинофилов к эндотелиальным клеткам [17]. На фоне лечения левоцетиризином крапивницы происходит снижение концентрации E- и P-селектина в сыворотке крови больных [24].

Левоцетиризин и дезлоратадин оказывают влияние как на Th_1 -, так и на Th_2 -зависимые процессы воспаления: они ингибируют экспрессию IFN- γ , индуцированную IL-12, а также экспрессию IL-5, индуцированную IL-4 [18]. Левоцетиризин подавляет экспрессию Th_2 -ассоциированного фактора транскрипции GATA-3, не влияя на экспрессию Th_1 -ассоциированного фактора t-bet [50]. Левоцетиризин и дезлоратадин могут подавлять развитие поздней фазы и предотвращать хронизацию аллергического воспаления [5, 10].

Однако Corina I. Восған и соавт. [21] продемонстрировали, что активность противовоспалительного действия левоцетиризина превосходит эффекты, вызываемые дезлоратадином. В частности, левоцетиризин достоверно активнее снижает уровни провоспалительных интерлейкинов (IL-1 и IL-8) в сыворотке крови.

В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании сравнивалась способность левоцетиризина и дезлоратадина подавлять волдырь и гиперемия после провокационной пробы с аллергенами у 18 пациентов (возраст 18,5–48,1 года), страдающих аллергией [34]. Было установлено, что данные лекарственные средства проявляли выраженное антиаллергическое

Таблица 2. Сравнительная характеристика дезлоратадина и левоцетиризина [37, 38]

Свойства	Дезлоратадин	Левоцетиризин
Поколение антигистаминных препаратов	Активный метаболит II поколения	Активный метаболит II поколения
Абсорбция, T_{max} , ч	3	0,8 ± 0,5
Распределение, л/кг	49	0,4
Концентрация свободного лекарственного средства через 4 ч, нМ	1	28
Концентрация свободного лекарственного средства через 24 ч, нМ	0,3	4
Экскреция с мочой/калом, %	41/47	85/13
Аффинность рецепторов, нМ	0,4	3
Показатель замещения рецепторов через 4/24 часа	71/43	90/57
Противовоспалительный эффект	+	++

действие по сравнению с плацебо ($p = 0,001$). Левоцетиризин в значительно большей степени угнетал кожные проявления аллергии по сравнению с дезлоратадином ($p < 0,001$). После приема левоцетиризина у пациентов отмечалось достаточно быстрое угасание кожных проявлений аллергии. Через 1,5 часа после приема левоцетиризина наблюдалось значительное уменьшение проявлений аллергической реакции ($p = 0,001$), в то время как клинически значимый эффект после приема дезлоратадина был отмечен только через 4 часа. Максимальный противовоспалительный эффект левоцетиризина наступал через 4 часа (72 %), а дезлоратадина — через 7 часов (23 %) после приема препарата. Авторы также установили, что доля оккупации рецепторов левоцетиризином была значительно выше, чем дезлоратадином.

Согласно результатам сравнительного исследования эффективности действия антигистаминных препаратов на активность гистамин-индуцированных волдыря и гиперемии, которое проводилось на 18 здоровых добровольцах, левоцетиризин значительно превосходит дезлоратадин ($p < 0,0001$). Подавление гистамин-индуцированного волдыря, наблюдаемое через 4 часа после приема левоцетиризина, было в три раза эффективнее, чем после приема дезлоратадина. Через 24 часа после приема антигистаминного средства ингибирующая активность левоцетиризина оставалась в два раза выше, чем у дезлоратадина. Левоцетиризин подавлял проявления уртикарной реакции более чем на 95 % [53].

Подобные результаты были получены Т.А. Роров и соавт. [51], которые в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании 24 здоровых, не страдающих аллергией мужчин-добровольцев изучали эффективность влияния левоцетиризина и дезлоратадина в различных дозировках на развитие кожной реакции (в виде волдыря и гиперемии), вызванной гистамином. Волонтеры получали однократные дозы (1,25, 2,5 или 5 мг) левоцетиризина, или (2,5, 5 или 10 мг) дезлоратадина, или плацебо. Спустя 4 часа после приема препарата волонтерам проводили провокационную пробу путем введения гистамина подкожно на внутренней поверхности обоих предплечий. На фоне приема левоцетиризина средний диаметр волдыря был достоверно меньше ($p < 0,001$), чем после приема плацебо. Эффект характеризовался линейной зависимостью от дозы препарата. Так, подавление кожной реакции составляло 31,6, 45,1 и 56,1 % для доз 1,25, 2,5 и 5 мг левоцетиризина соответственно. Напротив, дезлоратадин в дозах 2,5, 5 и 10 мг способствовал уменьшению среднего диаметра волдыря лишь на 9,7, 10,1 и 18,4 % соответственно, в отличие от плацебо ($p < 0,001$). Достоверной дозозависимой активности у дезлоратадина не было выявлено. Следует отметить, что левоцетиризин в дозе 1,25 мг был более эффективен ($p = 0,006$), чем дезлоратадин в дозе 10 мг.

В двойном слепом перекрестном исследовании показано, что разовая доза левоцетиризина 5 мг

оказывает более последовательное и более сильное ингибирующее действие на гистамин-индуцированные волдырь, гиперемию и зуд, чем 5 мг дезлоратадина [31]. Также Songül Bulca и соавт. [23] продемонстрировали, что левоцетиризин в дозе 5 и 10 мг имеет более высокую активность в подавлении гистамин-индуцированной кожной реакции на протяжении 24 часов, чем дезлоратадин в дозе 5 и 10 мг.

Эффективность антигистаминных препаратов при лечении крапивницы

В основе большинства видов крапивницы, в том числе спонтанных, хронических и индуцируемых форм, лежит выброс высоких концентраций гистамина тучными клетками [42], в связи с чем назначения антигистаминных препаратов второго поколения больным с крапивницей является патогномичным направлением лечения [32, 39].

В контролируемых исследованиях по лечению хронической крапивницы левоцетиризином и дезлоратадином показаны высокий терапевтический эффект и безопасность этих препаратов [54, 44].

Сравнение эффективности левоцетиризина (в дозе 5 мг в сутки) и дезлоратадина (в дозе 5 мг в сутки) при лечении хронической крапивницы проведено в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, в котором участвовало 886 пациентов (438 с левоцетиризином и 448 с дезлоратадином) [52]; оно показало, что применение левоцетиризина в течение первой и четвертой недели терапии сопровождалось более значительным уменьшением тяжести зуда, чем при использовании дезлоратадина. Улучшение средних показателей выраженности зуда на 1-й неделе составило 53,4 % в группе левоцетиризина и 46,9 % в группе дезлоратадина ($p < 0,001$), на 4-й неделе — 62,4 и 57,6 % соответственно ($p < 0,004$). Кроме того, в группе больных, получавших левоцетиризин, наблюдался достоверно более длительный период уменьшения зуда и проявлений крапивницы, чем в группе больных, получавших дезлоратадин, как в течение первой недели ($p = 0,002$ и $p < 0,005$ соответственно), так и в течение всего периода исследования ($p = 0,009$ и $p < 0,05$ соответственно). Удовлетворенность лечением через 1 и 4 недели была значительно выше в группе пациентов, получавших левоцетиризин ($p = 0,012$ и $p < 0,021$ соответственно). Таким образом, авторы сделали вывод, что левоцетиризин, демонстрируя быстрое и продолжительное проявление антиаллергического действия, был более эффективен, чем дезлоратадин, при лечении хронической крапивницы.

Эффективность антигистаминных препаратов при лечении аллергического ринита

Аллергический ринит является заболеванием, в основе которого лежит IgE-опосредованное воспаление слизистой носа с выраженной гистаминовой реакцией [22], что и предопределяет выбор

антигистаминных препаратов при организации его лечения.

Оценке эффективности антигистаминных препаратов — дезлоратадина, левоцетиризина — в лечении аллергического ринита посвящено более 20 различных клинических исследований [20].

Для оценки влияния терапии левоцетиризином и дезлоратадином на течение интермиттирующего (сезонного) аллергического ринита Giorgio Ciprandi и соавт. [29] провели пилотное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование. Участвующих 30 пациентов разделили на три группы: больные 1-й группы получали левоцетиризин (5 мг/сут утром), больные 2-й группы — дезлоратадин (5 мг/сут утром), больные 3-й группы — плацебо. Курс лечения проводили в сезон цветения растений на протяжении 2 недель. Сравнительный анализ результатов терапии левоцетиризином и дезлоратадином продемонстрировал, что терапия левоцетиризином более эффективно снижала проявления ринореи и выраженность чувства жжения в полости носа. По данным риноманометрии, суммарный объемный поток воздуха в полости носа увеличился после лечения левоцетиризином ($p = 0,038$) и остался прежним у пациентов, получавших дезлоратадин и плацебо. Анализ цитологии носового соскоба выявил, что терапия левоцетиризином сопровождалась статистически достоверным снижением представительства эозинофилов ($p = 0,029$) и нейтрофилов ($p = 0,005$). Уровень IL-4 понизился у пациентов, получавших дезлоратадин ($p = 0,044$) и левоцетиризин ($p = 0,041$). Уровень IL-8 снизился только у больных, лечившихся левоцетиризином ($p = 0,02$).

Сравнение скорости наступления эффекта и продолжительности действия левоцетиризина и дезлоратадина проведено в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 373 пациентов с аллергией к пыльце амброзии [30]. Больные принимали левоцетиризин или дезлоратадин по 5 мг/сут или плацебо. Наблюдение проводилось в течение первых двух дней после контакта с пылью амброзии. Самооценка симптомов проводилась каждые полчаса. Среднее время от момента приема до начала действия у дезлоратадина составило 3 часа, в то время как у левоцетиризина первые признаки улучшения состояния были зафиксированы через 1 час после приема препарата. Оба исследованных препарата продемонстрировали достаточную клиническую эффективность. Однако активность купирования симптомов аллергического риноконъюнктивита была более высокой при применении левоцетиризина. Через 24 часа после приема первой дозы препарата выраженность риноконъюнктивального синдрома была достоверно ниже в группе больных, получавших левоцетиризин, что свидетельствует о его более пролонгированном действии по сравнению с дезлоратадином.

Показательным является рандомизированное клиническое исследование, в котором участво-

вали 85 пациентов с персистирующим (хроническим) аллергическим ринитом и 30 здоровых добровольцев [21]. Пациенты были разделены на 2 группы: 41 больной получал дезлоратадин по 5 мг/сут и 44 больных — левоцетиризин по 5 мг/сут на протяжении 4 недель. Лечение обоими антигистаминными препаратами сопровождалось уменьшением симптомов аллергического ринита, включая заложенность носа, а также снижением концентрации IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α в сыворотке крови после 4 недель терапии. Авторы отмечают, что клинико-иммунологический эффект левоцетиризина был достоверно выше, чем дезлоратадина.

Giorgio Ciprandi и соавт. [28] также оценили влияние левоцетиризина и дезлоратадина, которые применяли в течение четырех недель, на симптомы персистирующего аллергического ринита. Было установлено, что применение левоцетиризина и дезлоратадина сопровождается уменьшением выраженности симптомов заболевания ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно), улучшением носового дыхания (на 29 и 7 % соответственно, $p < 0,001$), снижением уровня IL-4 в сыворотке крови. Помимо этого, у пациентов, получавших левоцетиризин, существенно уменьшилось количество эозинофилов в назальном секрете ($p < 0,03$) и степень реакции слизистой оболочки носа на воздействие адреналина ($p < 0,05$). Сравнительный анализ результатов терапии персистирующего аллергического ринита данными антигистаминными препаратами продемонстрировал клинико-иммунологическое преимущество левоцетиризина.

Согласно данным метаанализа результатов лечения 92 900 пациентов с аллергическим ринитом пероральными антигистаминными препаратами, монотерапия левоцетиризином значительно более эффективна в плане уменьшения назальных симптомов ($p < 0,05$) по сравнению с другими антигистаминными препаратами, в том числе и дезлоратадином [49].

С учетом появления антилейкотриеновых препаратов в стандартах терапии аллергического ринита представляет интерес сравнительное исследование эффективности антигистаминных препаратов с монтелукастом [27]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 40 пациентов с персистирующим аллергическим ринитом были рандомизированы для получения в течение 6 недель терапии монтелукастом и/или левоцетиризином или плацебо ($n = 20$) или монтелукастом и/или дезлоратадином или плацебо ($n = 20$). Выявлено снижение экспрессии молекулы адгезии (VCAM-1) и назальной эозинофилии в группе пациентов, получавших монтелукаст/левоцетиризин, в то время как в группе пациентов, находившихся на лечении дезлоратадином/монтелукастом, изменение данных показателей не было статистически значимым.

Пролонгированное лечение левоцетиризином atopических заболеваний

Продемонстрировано, что назначение на протяжении 18-месячного периода левоцетиризина эффективно и безопасно при лечении детей раннего возраста, больных atopией. Несмотря на длительность применения левоцетиризина, не было отмечено ни одного случая сонливости, раздражительности или тревоги. Кроме того, продемонстрировано, что не существует достоверных различий в физическом, психомоторном развитии и биохимических тестах у детей с atopией, получавших левоцетиризин на протяжении 18 месяцев, и у детей, получавших плацебо [55].

Клиническая эффективность лечения препаратом L-цет сироп

В Украине компанией «Кусум Хелтхкер ПВТ. ЛТД» зарегистрирован препарат левоцетиризина под названием L-цет в виде сиропа.

Ю.Г. Антипкин и соавт. [2] установили, что применение препарата L-цет сироп на протяжении 4 недель при лечении сезонного аллергического ринита у 30 детей в возрасте 5–12 лет способствует регрессу основных клинических симптомов сезонного аллергического ринита, который проявляется уменьшением интенсивности назальных и глазных симптомов, воспалительных изменений слизистой оболочки носа, улучшением показателей качества жизни больных. Побочных эффектов, случаев индивидуальной непереносимости ни в одном из представленных клинических исследований препарата L-цет сироп не было зарегистрировано.

Лечение легкого персистирующего или умеренно тяжелого интермиттирующего аллергического ринита у 30 детей младшего школьного возраста было проведено препаратом L-цет в дозе 5 мг/день в течение 2 недель [14]. В конце 1-й недели лечения общая выраженность назальных симптомов уменьшилась более чем в 2 раза. На 2-й неделе выявлено дальнейшее ослабление проявлений аллергического ринита: по сравнению с 1-й неделей лечения интенсивность заболевания уменьшилась на 15 %. Динамика глазных симптомов также была положительной: в течение 1-й недели интенсивность проявлений уменьшилась на 45 %, в течение 2-й недели — на 55 %.

Опыт применения препарата L-цет сироп у 30 детей в возрасте от 2 до 6 лет, больных пищевой аллергией, представил Л.С. Овчаренко с соавт. [15]. Авторами было установлено, что назначение препарата L-цет сопровождается выраженным и быстро наступающим терапевтическим эффектом в виде купирования симптомов пищевой аллергии. В частности, наблюдалась регрессия как отечно-экссудативных проявлений пищевой сенсибилизации, так и проявлений дополнительных симптомов, связанных со вторичными функциональными рас-

стройствами (нарушения сна, диспептические расстройства). Принципиальным отличием и существенным преимуществом препарата L-цет сироп является его способность оказывать терапевтический эффект уже на третьи сутки терапии. На 7-е сутки лечения препаратом L-цет сироп отмечался максимальный уровень купирования зуда кожи и нарушений сна. Авторами показано, что клиническая эффективность терапии препаратом L-цет сироп превосходит эффективность лечения цетиризином. Клинический эффект препарата L-цет сироп связан с его влиянием на H_1 -рецепторы и сопровождается позитивной динамикой лабораторных маркеров сенсибилизации. В частности, непосредственных маркеров эозинофильного воспалительного процесса при пищевой аллергии (количества эозинофилов в крови, эозинофильного катионного протеина) и гуморальных факторов адаптивного иммунного ответа, характеризующих наличие сенсибилизации к пищевым аллергенам (специфические IgE). Авторы показали хорошую переносимость и высокий профиль безопасности, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы (по данным мониторинга продолжительности интервала QT), L-цет сиропа.

Н.Л. Аряевым и соавт. [3] проведено сравнительное контролируемое исследование эффективности лечения препаратом L-цет сироп 26 детей в возрасте 2–8 лет с atopическим дерматитом. 14 пациентов основной группы в качестве антигистаминного средства получали препарат L-цет сироп в течение 8–10 дней. 12 пациентов контрольной группы получали антигистаминные препараты других групп (I или II поколения). При использовании препарата L-цет сироп характер изменений на коже начал меняться уже к концу третьих суток от начала лечения: уменьшились зуд, сухость, покраснение кожи, дети стали более спокойными, у них улучшился аппетит. У 12 пациентов (46,15 %, 95% ДИ 26,84–65,15) к седьмому дню от начала приема препарата клинические проявления atopического дерматита практически отсутствовали. На десятый день от начала приема левоцетиризина у 22 пациентов (84,61 %, 95% ДИ 71,27–98,72) была констатирована клиническая ремиссия. У детей контрольной группы, которые получали другие антигистаминные препараты, динамика кожного синдрома была менее активна. Эффективность препарата L-цет сироп расценена как высокая у 24 пациентов (92,3 %, 95% ДИ 81,57–102,42), как умеренная — у 2 детей (7,7 %, 95% ДИ 2,42–18,42).

Таким образом, к достоинствам левоцетиризина относятся высокая оккупация H_1 -рецепторов, быстрое наступление и пролонгированность клинического эффекта. Исключительность профиля эффективности и безопасности позволяет считать левоцетиризин препаратом выбора при лечении больных с крапивницей, аллергическим ринитом, аллергическим дерматитом.

Список литературы

1. Абатуров А.Е., Высочина И.Л. Значение антигистаминных препаратов при лечении аллергических заболеваний у детей // *Здоровье ребенка*. — 2011. — № 6. — С. 100-102.
2. Антупкін Ю.Г. Ефективність застосування препарату L-цет у дітей із сезонним алергічним ринітом / Ю.Г. Антупкін, В.Ф. Липшин, Т.Р. Уманець, Т.В. Кондратенкова // *Здоровье ребенка*. — 2013. — № 8. — С. 21-26.
3. Аряев Н.Л. Результаты терапии атопического дерматита у детей с использованием препарата левоцетиризина гидрохлорид / Н.Л. Аряев, Н.Ю. Горностаева, И.М. Шевченко, Л.Л. Поплавская // *Здоровье ребенка*. — 2012. — № 7. — С. 41-44.
4. Астафьева Н.Г. Левоцетиризин: современные аспекты применения при аллергических заболеваниях с точки зрения доказательной медицины / Н.Г. Астафьева, И.В. Гамова, Е.Н. Удовиченко, И.А. Перфилова // *Лечащий врач*. — 2010. — № 5. — С. 62-68.
5. Белоусова Т.А. Антигистаминные препараты в клинической практике: оптимизация выбора с позиций фармакоэкономики / Т.А. Белоусова, М.В. Горячкина, П.М. Пятилова // *РМЖ*. — 2015. — № 4. — С. 230.
6. Борисова Т.П. Подход к выбору антигистаминного препарата в лечении аллергических заболеваний и состояний в детской практике // *Здоровье ребенка* — 2015. — 8 (68). — С. 33-44.
7. Горячкина Л.А. Современные антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний // *Русский медицинский журнал*. — 2001. — № 21 (9). — С. 945-950.
8. Гуцин И.С. Перспективы совершенствования противоаллергического действия H1-антигистаминных препаратов // *Леч. врач*. — 2009. — № 5. — С. 34-40.
9. Гуцин И.С. Полифункциональные противоаллергические возможности антагониста H1-рецепторов — левоцетиризина // *Российский аллергологический журнал*. — 2014. — № 2. — С. 11-24.
10. Ильина Н.И., Павлова К.С. Антигистаминные, противовоспалительные и противоаллергические свойства дезлоратадина // *Consilium Medicum*. — 2015. — № 3. — С. 79-83.
11. Кузнецова Л.В., Гришило А.П. Фармакокинетические различия между H1-гистаминоблокаторами: так ли важны в практической медицине? // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. — 2009. — № 3 (22). — С. 1-4.
12. Леонова М.В. Современные антигистаминные препараты: выбор в изобилии предложений // *Фарматека*. — 2011. — № 10. — С. 26-31.
13. Малахов А.Б. Антигистаминные препараты и их место в терапии аллергических заболеваний / А.Б. Малахов, И.К. Волков, М.А. Малахова-Капанандзе // *Справочник поликлинического врача*. — 2007. — № 1. — С. 23-28.
14. Нянковский С.Л. Ефективність левоцетиризину при алергічному риніті в дітей / С.Л. Нянковский, С.В. Герасимов, Л.Б. Секретар и др. // *Здоровье ребенка*. — 2013. — № 3 (46). — С. 29-34.
15. Овчаренко Л.С. Рациональное использование антигистаминных препаратов в программе терапии клинических проявлений пищевой аллергии у детей / Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел, Т.Г. Андриенко и др. // *Современная педиатрия*. — 2012. — № 4 (44). — С. 46-49.
16. Уманец Т.Р. Бронхиальная астма и аллергический ринит: пути оптимизации комплаенса и эффективности лечения // *Астма та алергія*. — 2015. — № 1. — С. 61-64.
17. Agrawal D.K. Anti-inflammatory properties of desloratadine // *Clin. Exp. Allergy*. 2004 Sep; 34 (9): 1342-8. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.02026.x.
18. Ashenager M.S. Inhibition of cytokine-induced expression of T-cell cytokines by antihistamines / M.S. Ashenager, T. Grgela, Y. Aragane, A. Kawada // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2007; 17(1): 20-6. PMID: 17323859.
19. Assanasen P., Naclerio RM. Antiallergic anti-inflammatory effects of H1-antihistamines in humans // *Clin. Allergy Immunol.* 2002; 17: 101-39. PMID: 12113215.
20. Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis // *Clin. Ther.* 2009 May; 31 (5): 921-44. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.05.017.
21. Boçşan C.I. In Vivo Anti-Inflammatory Effect of H1 Antihistamines in Allergic Rhinitis: A Randomized Clinical Trial / C.I. Boçşan, A.I. Bujor, N. Miron et al. // *Balkan Med. J.* — 2015 — № 32 (4). — P. 352-358. doi: 10.5152/balkanmedj.2015.15884.
22. Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2)LEN and AllerGen) / J. Bousquet, N. Khaltaev, A.A. Cruz et al. // *Allergy*. 2008 Apr; 63 Suppl 86: 8-160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
23. Bulca S. Comparison of effects of 5 and 10 mg oral desloratadine and levocetirizine on histamine-induced wheal and flare response in healthy volunteers / S. Bulca, D. Bayramgürler, E. Demirsoy Odyakmaz et al. // *J. Dermatolog. Treat.* 2013 Dec; 24 (6): 473-6. doi: 10.3109/09546634.2013.777152.
24. Caproni M. Cellular adhesion molecules in chronic urticaria: modulation of serum levels occurs during levocetirizine treatment / M. Caproni, W. Volpi, B. Giomi, D. Torchia, E. Del Bianco, P. Fabbri // *Br. J. Dermatol.* 2006 Dec; 155 (6): 1270-4. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07548.x.
25. Church M.K., Church D.S. Pharmacology of Antihistamines // *Indian J. Dermatol.* 2013 May; 58 (3): 219-24. doi: 10.4103/0019-5154.110832.
26. Church M.K., Maurer M. Antihistamines // *Chem. Immunol. Allergy*. 2014; 100: 302-10. doi: 10.1159/000359963.
27. Ciebiada M. Nasal eosinophilia and serum soluble intercellular adhesion molecule 1 in patients with allergic rhinitis treated with montelukast alone or in combination with desloratadine or levocetirizine / M. Ciebiada, M. Barylski, C.M. Gorska // *Am. J. Rhinol. Allergy*. — 2013. — Mar-Apr, 27 (2). — P. e58-62. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3881.
28. Ciprandi G. Desloratadine and levocetirizine improve nasal symptoms, airflow, and allergic inflammation in patients with perennial allergic rhinitis: A pilot study / G. Ciprandi, I. Cirillo, A. Vizzaccaro et al. // *Int. Immunopharmacol.* 2005; Vol. 5: P. 1800-1808. DOI: 10.1016/j.intimp.2005.05.008.
29. Ciprandi G. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study / G. Ciprandi, I. Cirillo, A. Vizzaccaro, M.A. Tosca // *Clin. Exp. Allergy*. 2004 Jun; 34 (6): 958-64. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.01960.x.
30. Day J.H. Comparative clinical efficacy, onset and duration of action levocetirizine and desloratadine for symptoms of seasonal allergic rhinitis in subject evaluated in the Environmental Exposure Unit (EEU) / J.H. Day, M.P. Briscoe, E. Rafeiro, J.D. Ratz // *Int. J. Clin. Pract.* 2004 Feb; 58 (2): 109-18. PMID: 15055856.
31. Denham K.J. Comparison of the effects of desloratadine and levocetirizine on histamine-induced wheal, flare and itch in human skin / K.J. Denham, P. Boutsiouki, G.F. Clough, M.K. Church // *Inflamm. Res.* 2003 Oct; 52 (10): 424-7. doi: 10.1007/s00011-003-1193-5.
32. Deza G., Giménez-Arnau A.M. Itch in Urticaria Management // *Curr. Probl. Dermatol.* 2016; 50: 77-85. doi: 10.1159/000446047.
33. Estelle F., Simons R. Advances in H1-Antihistamines // *N. Engl. J. Med.* 2004 Nov 18; 351 (21): 2203-17. doi: 10.1056/NEJMr033121.
34. Frossard N. Inhibition of allergen induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine / N. Frossard, B.M. Strolin, A. Purohit, G. Pauli // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008 Feb; 65 (2): 172-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03009.x.
35. Gillard M. Histamine H1 receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H1-antihistamines / M. Gillard, M.S. Benedetti, P. Chatelain, E. Baltes // *Inflamm. Res.* 2005 Sep; 54 (9): 367-9. doi: 10.1007/s00011-005-1368-3.
36. Gillard M. H1-antagonists: receptor affinity versus selectivity / M. Gillard, B. Christophe, B. Wels et al. // *Inflamm Res.* 2003 Apr; 52 Suppl 1: S49-50. PMID: 12755407.
37. Gillman S. The concept of receptor occupancy to predict clinical efficacy: a comparison of second generation H1 antihistamines / S. Gillman, M. Gillard, M. Strolin Benedetti // *Allergy Asthma Proc.* 2009 Jul-Aug; 30 (4): 366-76. doi: 10.2500/aap.2009.30.3226.

38. Gillman S. Концепция замещения рецепторов как предиктор клинической эффективности препарата: сравнительный анализ блокаторов H1-рецепторов второго поколения / S. Gillman, M. Gillard, M.S. Benedetti // Современная педиатрия. — 2015. — № 5 (69). — С. 29-35.
39. Godse K. Updosing of Nonsedating Anti-histamines in Recalcitrant Chronic Urticaria / K. Godse, P. Bhattar, S. Patil, N. Nadkarni, M. Gautam // Indian J. Dermatol. 2016 May-Jun; 61 (3): 273-8. doi: 10.4103/0019-5154.182406.
40. Graziano F.M., Cook E.B., Stahl J.L. Antihistamines and epithelial cells // Allergy Asthma Proc. 2000 May-Jun; 21 (3): 129-33. PMID: 10892513.
41. Gupta S. Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age / S. Gupta, S. Khalilieh, B. Kantesaria, C. Banfield // Br. J. Clin. Pharmacol. 2007 May; 63 (5): 534-40. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02810.x.
42. Jafilan L., James C. Urticaria and Allergy-Mediated Conditions // Prim. Care. 2015 Dec; 42 (4): 473-83. doi: 10.1016/j.pop.2015.08.002.
43. Kanei A. Inhibitory action of levocetirizine on the production of eosinophil chemoattractants RANTES and eotaxin in vitro and in vivo / A. Kanei, K. Asano, K. Kanai, A. Furuta, K. Sasaki, H. Suzuki // In vivo. 2014 Jul-Aug; 28 (4): 657-66. PMID: 24982238.
44. Kavosh E.R. Second-generation H1-antihistamines in chronic urticaria: an evidence-based review / E.R. Kavosh, D.A. Khan // Am. J. Clin. Dermatol. — 2011. — № 1; 12 (6). — P.361-376. doi: 10.2165/11591130-000000000-00000.
45. Komatsuzaki T. Suppression of osteopontin functions by levocetirizine, a histamine H1-receptor antagonist, in vitro / T. Komatsuzaki, I. Suzuki, K. Hirano et al. // Biomed. Res. Int. 2013; 2013: 735835. doi: 10.1155/2013/735835.
46. Leurs R. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects / R. Leurs, M.K. Church, M. Tagliatela // Clin. Exp. Allergy. 2002 Apr; 32 (4): 489-98. PMID: 11972592.
47. Mahdy A.M., Webster N.R. Histamine and antihistamines // Anaesth Intensive Care Med. 12 (7): 324-329, 2011 doi: 10.1016/j.mpaic.2011.04.012.
48. Molimard M. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans / M. Molimard, B. Diquet, Benedetti M. Strolin // Fundam. Clin. Pharmacol. 2004 Aug; 18 (4): 399-411. doi: 10.1111/j.1472-8206.2004.00254.x.
49. Mösges R. The effectiveness of modern antihistamines for treatment of allergic rhinitis — an IPD meta-analysis of 140,853 patients / R. Mösges, V. König, J. Köberlein // Allergol Int. 2013 Jun; 62 (2): 215-22. doi: 10.2332/allergolint.12-0A-0486.
50. Patou J. Pathophysiology of nasal obstruction and meta-analysis of early and late effects of levocetirizine / J. Patou, H. De Smedt, P. van Cauwenberge, C. Bachert // Clin. Exp. Allergy. 2006 Aug; 36 (8): 972-81. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02544.x.
51. Popov T.A. A comparison of levocetirizine and desloratadine in the histamine-induced wheal and flare response in human skin in vivo / T.A. Popov, D. Dumitrascu, A. Bachvarova et al. // Inflamm Res. 2006 Jun; 55 (6): 241-4. doi: 10.1007/s00011-006-0075-z.
52. Potter P.C. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients / P.C. Potter, A. Kapp, M. Maurer et al. // Allergy. 2009 Apr; 64 (4): 596-604. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01893.x.
53. Purohit A. Twenty-four-hour activity and consistency of activity of levocetirizine and desloratadine in the skin / A. Purohit, M. Melac, G. Pauli, N. Frossard // Br. J. Clin. Pharmacol. 2003 Oct; 56 (4): 388-94. PMID: 12968983.
54. Sharma M. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: an abridged Cochrane Systematic Review / M. Sharma, C. Bennett, B. Carter, S.N. Cohen // J. Am. Acad. Dermatol. 2015 Oct; 73 (4): 710-716.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.048.
55. Simons F.E. 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 Sep; 18 (6): 535-42. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00558.x.
56. Simons F.E., Simons K.J. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress // J. Allergy Clin. Immunol. 2011 Dec; 128 (6): 1139-1150.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.005.
57. Simons K.J. Relevancy of H1-receptor occupancy to H1-antihistamine dosing in children / K.J. Simons, M.S. Benedetti, F.E. Simons et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2007 Jun; 119 (6): 1551-4. doi: 10.1016/j.jaci.2007.02.048.
58. Vena G.A. Antiinflammatory effects of H1-antihistamines: clinical and immunological relevance / G.A. Vena, N. Cassano, R. Buquicchio, M.T. Ventura // Curr. Pharm. Des. 2008; 14 (27): 2902-11. doi: 10.2174/138161208786369777.
59. Wallace D.V. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter / D.V. Wallace, M.S. Dykewicz, D.I. Bernstein et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2008 Aug; 122 (2 Suppl): S1-84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
60. Wang X.Y. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine / X.Y. Wang, M. Lim-Jurado, N. Prepageran et al. // Ther. Clin. Risk Manag. 2016 Apr 13; 12: 585-97. doi: 10.2147/TCRM.S105189.

Получено 06.01.2017 ■

Абатуров О.Є., Борисова Т.П.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

Оптимальний вибір антигістамінного препарату при алергічних захворюваннях у дітей

Резюме. Представлено порівняльний аналіз сучасних даних про фармакодинаміку, фармакокінетику, клінічну ефективність і побічні ефекти активних метаболітів антигістамінних препаратів II покоління — левоцетиризину та дезлоратадину. До переваг левоцетиризину в порівнянні з дезлоратадином відносяться висока окупація H₁-

рецепторів, швидке настання ефекту і довша тривалість дії. Дані клінічних досліджень підтверджують перевагу левоцетиризину над дезлоратадином у лікуванні хронічної кропив'янки та алергічного риніту.

Ключові слова: алергічні захворювання; діти; левоцетиризин; дезлоратадин

A.E. Abatur, T.P. Borysova

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipro, Ukraine

The optimal choice of antihistamine medicine in allergic diseases in children

Abstract. The article presents a comparative analysis of current data on pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical efficacy and side effects of the active metabolites of second-generation antihistamines — levocetirizine and desloratadine. The advantages of levocetirizine compared with desloratadine include high occupation of H₁-receptor, rapid

onset and long duration of action. Data from clinical studies support the superiority of levocetirizine in comparison with desloratadine in the treatment of chronic urticaria and allergic rhinitis.

Keywords: allergic diseases; children; levocetirizine; desloratadine