

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Резюме. Представлен сравнительный анализ современных данных по фармакодинамике, фармакокинетике, клинической эффективности и побочных эффектах антигистаминного препарата первого поколения диметиндена и третьего поколения — левоцетиризина. Левоцетиризин отличается наиболее высокой селективностью к H_1 -рецепторам, проявляя свойства антагониста, не проникает в центральную нервную систему и не обладает седативным действием. Препарат обладает противовоспалительным действием, которое обусловлено подавлением высвобождения медиаторов воспаления и клеточного ответа. Левоцетиризин имеет благоприятную фармакокинетику и наибольший период полувыведения, не вступает в лекарственные взаимодействия. В клинических исследованиях характеризуется высокой эффективностью в купировании симптомов аллергических заболеваний.

Ключевые слова: антигистаминные препараты, левоцетиризин, аллергические заболевания, дети.

Значительная распространенность аллергических заболеваний является одной из глобальных проблем мирового здравоохранения. Согласно данным международных эпидемиологических исследований, аллергическими заболеваниями страдает до 40 % детского населения. Данные исследований среди 6–14-летних детей показали, что распространенность аллергических ринитов (АР) удвоилась за последние два десятилетия [30]. Хроническую аллергическую патологию регистрируют у 10 % детей, из них 5–10 % составляют большие бронхиальной астмой, 1–3 % — атопическим дерматитом, 20–30 % — аллергическим ринитом, 2–7 % — пищевой аллергией, 0,3–0,8 % — инсект-аллергией [21].

В реализации патогенеза аллергических заболеваний одну из основных ролей играет гистамин, который продуцируется тучными клетками и базофилами. Действие гистамина реализуется через взаимодействие с трансмембранными гистаминовыми рецепторами (HR) — HRH_1 , HRH_2 , HRH_3 и HRH_4 . Многочисленные исследования показали, что гистамин, воздействуя на HRH_1 респираторной системы, глаз и кожи, вызывает характерные симптомы аллергии, а антигистаминные препараты способны их предотвращать [1, 14].

До недавнего времени считалось, что гистамин является прямым агонистом HRH_1 . Однако установлено, что HRH_1 существует в двух изоформах — активной и неактивной — и характеризуется

агонистнезависимой трансдукцией сигнала возбуждения. Даже при отсутствии гистамина система HRH_1 конститутивно возбуждена [23]. Антигистаминные лекарственные средства не конкурируют с молекулой гистамина, а стабилизируют неактивную изоформу HRH_1 [32], тем самым обуславливая превалирование их представительства на мембранах эндотелиоцитов, эпителиоцитов, миоцитов гладких мышц респираторного тракта, и способствуют снижению сосудистой проницаемости, вазодилатации посткапилляров, подавлению активности секреции желез слизистой оболочки дыхательных путей, а также вызывают бронходилатацию, уменьшают раздражение слизистых носовой полости и зуд кожи [1].

Антигистаминные препараты по одной из наиболее популярных классификаций подразделяют по времени их создания на препараты первого и второго поколения. Препараты первого поколения называют также седативными (по доминирующему побочному эффекту) в отличие от неседативных препаратов второй генерации [6]. В настоящее время

Адрес для переписки с авторами:
Абатуров Александр Евгеньевич
E-mail: alexabaturov@i.ua

© Абатуров А.Е., Борисова Т.П., 2016
© «Здоровье ребенка», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

принято выделять и третье поколение — активные метаболиты антигистаминных препаратов второго поколения, характеризующиеся максимальной антигистаминной активностью, отсутствием седативного эффекта и кардиотоксического действия [16].

Благодаря широкому кругу антигистаминных препаратов педиатр имеет возможность выбирать лекарственное средство в зависимости от возраста пациента и конкретной клинической ситуации [4, 18]. Проведенные исследования показали несоответствие реальной клинической практики назначения антигистаминных средств существующим рекомендациям, основанным на сведениях доказательной медицины. Установлено преобладание в структуре назначений педиатра антигистаминных средств первого поколения, в частности диметиндена [5].

Требования к современным антигистаминным препаратам, которые сформулированы Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (EAACI/ARIA, 2006), следующие:

- способность селективно блокировать H_1 -рецепторы;
- наличие противовоспалительного действия в виде стабилизации мембран тучных клеток, ингибирования высвобождения биологически активных веществ, угнетения 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 отвечает препарат левоцетиризин [7].

Исходя из вышеизложенного, целесообразно провести сопоставление фармакодинамических, фармакокинетических особенностей и нежелательных реакций антигистаминных препаратов диметиндена и левоцетиризина, доказательной базы по их применению.

Диметиндена малеат (препарат фенистил) используется в клинической практике более 40 лет [8]. Он наиболее близок к антигистаминным средствам первого поколения.

Действие диметиндена развивается через 30–60 минут после приема внутрь. Биодоступность при приеме внутрь — около 70 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2 часа. Продолжительность действия составляет 6–8 часов, что требует применения препарата 2–3 раза в сутки.

В организме диметинден метаболизируется посредством метоксилирования и гидроксилирования, что объясняет возможность его взаимодействия с лекарственными препаратами. Так, ингибиторы MAO могут вызывать усиление антихолинергического действия. При одновременном назначении диметиндена и средств, угнетающих ЦНС (транквилизаторы, снотворные, седативные средства), действие последних усиливается. При одновременном применении со средствами, оказывающими угнетающее влияние на миокард, возможно усиление действия последних.

Диметинден и его метаболиты выводятся с желчью и мочой (5–10 % в неизменном виде).

У диметиндена наблюдается неселективное и неполное связывание HRH_1 . Его молекула проникает через гематоэнцефалический барьер, связываясь с церебральными HRH_1 , вызывая основной побочный эффект — седативный (возможны нарушения внимания, координации, вялость). У некоторых пациентов может возникать повышение возбудимости нервной системы. Следует подчеркнуть, что в отличие от антигистаминных препаратов первого поколения диметинден обладает слабым седативным эффектом, который встречается в 7,8 % случаев. Необходимо также учитывать возможное неблагоприятное влияние антигистаминных препаратов первого поколения на когнитивную сферу, а именно: способность к восприятию информации, внимание, память, психомоторную деятельность, мелкую моторику. Любое изменение этих параметров снижает способность к обучению, проявляется социальной дезадаптацией и снижением качества жизни [11].

Диметинден обладает слабым антихолинергическим эффектом и способен вызывать такие отрицательные явления, как сухость во рту, нарушение мочеиспускания и др.

К недостаткам большинства антигистаминных препаратов первого поколения, в том числе и диметиндена, относится феномен тахифилаксии (постепенное снижение их эффективности при длительном применении), требующий смены препарата каждые 7–10 дней [2, 3].

Алкиламины, к которым по химической структуре относится диметинден, отличаются от антигистаминных препаратов первого поколения более высокой противоаллергической активностью. Эффективность лечения диметинденом 65 пациентов с разными формами кожной и респираторной аллергии составила 83 % [43].

Обзор проведенных клинических исследований применения диметиндена малеата при рецидивирующем ложном крупе, аллергическом рините, кожном зуде, ассоциированном с ветряной оспой и дерматозами различного генеза, представлен в публикации [8]. Показано, что использование диметиндена при рецидивирующем ложном крупе у детей с высоким уровнем IgE в крови привело к положительной динамике по тяжести симптомов

крупы и срокам госпитализации по сравнению с плацебо. При этом не выявлено улучшений у детей с нормальным содержанием IgE в крови. Это позволило сделать вывод, что антигистаминный эффект диметиндена является основанием для его применения при лечении рецидивирующей крупы аллергической этиологии.

Диметинден обладает выраженным противоэдематозным действием при ветряной оспе [25]. Эффективность диметиндена в лечении кожного зуда неаллергического генеза составила 87 % [20].

Таким образом, спектр действия диметиндена (антиаллергическое, противоэдематозное) и быстрое его начало являются основанием для назначения препарата прежде всего при острых аллергических реакциях на пищевые продукты, лекарственные препараты, укусы насекомых, для купирования кожного зуда различного происхождения, при аллергических заболеваниях с длительностью симптомов не более двух недель. Диметинден является единственным антигистаминным препаратом, разрешенным к применению у детей до 6-месячного возраста, кроме детей в возрасте до 1 месяца [12]. Следует отметить, что диметинден (препарат фенистил) с осторожностью следует назначать детям в возрасте до 1 года (т.к. у них седативный эффект может сопровождаться эпизодами ночного апноэ).

Левосетиризин — антигистаминный препарат третьего поколения, активный R-энантиомер цетиризина. Фармакодинамика и фармакокинетика левосетиризина хорошо изучены [22]. У 50 % больных действие левосетиризина развивается через 12 мин после приема однократной дозы, а у 95 % — через 0,5–1 час. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 50 мин после однократного приема внутрь терапевтической дозы и сохраняется в течение 2 дней. Более длительный период полураспада левосетиризина обеспечивает его длительный эффект и дает основание для применения 1–2 раза в сутки [7, 10].

N. Cranswick et al. [34] впервые исследовал фармакокинетический и фармакодинамический профиль левосетиризина у 15 детей (возраст 12–24 месяца), страдающих рецидивирующим кашлем и другими симптомами, связанными с аллергией, которые в течение 90 дней получали препарат. Показано, что левосетиризин в дозе 0,125 мг/кг два раза в день на 3–6-й день полностью ингибирует индуцируемый гистамином волдырь и гиперемию (100% ингибирование) и > 98 % на 90-й день. Тем самым доказана высокая антигистаминная активность этого препарата. Кроме того, показано отсутствие каких-либо клинических и лабораторных побочных эффектов.

Фармакологический профиль левосетиризина был также исследован у детей в возрасте 6–11 лет. Оценка индуцированного гистамином ответа в виде волдыря и гиперемии и последующего применения левосетиризина показала, что 97% ингибирование волдырей происходит в течение 2–10 ч, 93% инги-

бирование гиперемии — через 2–24 ч после приема препарата [39].

Поскольку левосетиризин — конечный метаболит, он не взаимодействует с печеночными изоферментами системы цитохрома P450 [7]. В связи с этим при выборе антигистаминного препарата у детей с нарушениями функции печени целесообразно его назначение.

Биодоступность препарата составляет 100 %. В связи с низким объемом распределения (0,4 л/кг) препарат обнаруживается на клеточной мембране и не проникает внутрь клетки, что определяет очень важные свойства — высокую эффективность действия и отсутствие лекарственного взаимодействия [3]. Это дает возможность сочетать его с антибиотиками, противогрибковыми и другими препаратами.

Выведение левосетиризина и его метаболитов из организма происходит с мочой (в среднем 85,4 % принятой дозы препарата) за счет клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции и требует коррекции дозы при хронической почечной недостаточности.

Отличительными свойствами левосетиризина являются его высокое сродство с HRH_1 , избирательность подавления их активности, занятость рецепторов. Сродство левосетиризина с HRH_1 в два раза выше, чем у цетиризина и в 600 раз выше в отношении других рецепторов. Через 4 и 24 часа после приема занятость составляет 94 и 60 %, что значительно выше, чем у других антигистаминных препаратов. Следует подчеркнуть, что эти свойства левосетиризина обеспечивают его лучший терапевтический эффект, практическое отсутствие антихолинергического и антисеротонинового действия [37].

В другом ретроспективном исследовании фармакокинетики левосетиризина подтверждено, что у детей в возрасте 1–4 лет (весом 8–20 кг) доза левосетиризина 0,125 мг/кг дважды в день подобна воздействию левосетиризина у взрослых в терапевтической дозе 5 мг один раз в день [36].

Левосетиризин дополнительно к влиянию на HRH_1 проявляет также противоллергические и противовоспалительные свойства, что может повышать лечебные преимущества препарата. Установлено, что левосетиризин, подавляя эффекты возбуждения HRH_1 , ингибирует аллергическое воспаление [24, 44]. Полагают, что противовоспалительное действие препарата реализуется за счет: 1) HRH_1 -независимой стабилизации мембран тучных клеток и базофилов (подавляет высвобождение гистамина тучными клетками), в основе которой лежит супрессия трансмембранного транспорта ионов Ca^{2+} [38]; 2) ингибирования процессов возбуждения фактора транскрипции NF-kB [32]. Снижение активности NF-kB сопровождается ингибированием 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), TNF- α и NO эндотелиоцита-

ми, дендритными клетками, макрофагами и мононуклеарами периферической крови [28]. Доказаны такие противовоспалительные эффекты левоцетиризина, как снижение экспрессии молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), которые являются маркерами аллергического воспаления и, в частности, способствуют миграции эозинофилов в очаг воспаления. Препарат, вызывая торможение миграции эозинофилов, нейтрофилов и базофилов в органы-мишени, уменьшает проницаемость капилляров и спазм гладкой мускулатуры, предупреждает развитие отека тканей. Левоцетиризин оказывает влияние как на Th₁-, так и на Th₂-зависимые процессы воспаления — он ингибирует экспрессию IFN- γ , индуцированную IL-12, а также экспрессию IL-5, индуцированную IL-4 [31].

Левоцетиризин обладает высоким профилем безопасности и комплайенса. Из-за низкой способности проникать через гематоэнцефалический барьер он лишен седативного эффекта. У препарата нет кардиотоксического действия. Оценка электрокардиограммы параметров не показала каких-либо существенных изменений длительности интервала QT [29].

Отсутствие тахифилаксии дает возможность долгосрочной терапии хронических аллергических заболеваний [13].

Таким образом, к достоинствам левоцетиризина относятся высокое сродство к HRH₁, наличие дополнительных противоаллергических эффектов, отсутствие влияния на холинорецепторы и серотониновые рецепторы, быстрое наступление и большая продолжительность действия, отсутствие лекарственного взаимодействия, отсутствие тахифилаксии при длительном приеме [7, 10].

Сравнительная характеристика фармакокинетических и фармакодинамических свойств диметиндена и левоцетиризина представлена в табл. 1.

В настоящее время только три антигистаминных препарата — цетиризин, левоцетиризин и лоратадин — были исследованы на предмет долгосрочной безопасности в педиатрической популяции. Левоцетиризин имеет полный и исчерпывающий набор данных о безопасности применения в течение 18-месячного периода лечения у детей в возрасте 1–3 лет с атопией. Ни одного случая сонливости, раздражительности или тревоги не отмечено. Кроме того, нет существенных различий в группе левоцетиризина и плацебо относительно физического и психомоторного развития детей, гематологических и биохимических тестов в период 18-месячного лечения препаратом [41].

Несколько рандомизированных клинических исследований продемонстрировали эффективность левоцетиризина для лечения аллергического ринита у детей. Установлено, что пероральный прием левоцетиризина два раза в день в течение 12 недель является способом эффективного контроля симптомов круглогодичного аллергического ринита у детей в возрасте от 6 до 12 лет [42].

Безопасность и эффективность левоцетиризина 5 мг один раз в день при лечении аллергического ринита была исследована в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследованиях. В первом исследовании изучали эффективность левоцетиризина в течение 6 недель у 177 детей с сезонным аллергическим ринитом [33]. Исследование показало, что левоцетиризин значительно эффективнее, чем плаце-

Таблица 1. Сравнительная характеристика препаратов диметиндена и левоцетиризина

Свойства	Диметинден	Левоцетиризин
Биодоступность, %	70	100
Поколение антигистаминных препаратов	I	III
Селективность к H ₁ -рецепторам	Неселективное связывание, антихолинэргическое и антисеротониновое действие	Высокая селективность, отсутствие антихолинэргического действия
Занятость H ₁ -гистаминовых рецепторов	Неполное связывание	Через 4 часа после приема занятость 94 %, через 24 часа — 60 %
Начало терапевтического эффекта	Через 30 мин	Через 12 мин — у 5 %, через 30–60 мин — у 95 % больных
C _{max} в плазме крови	Через 2 ч	Через 50 мин
Длительность терапевтического эффекта	6–8 ч T _{1/2} — 6 ч	До 24 часов T _{1/2} — 7,9 ± 1,9 ч
Тахифилаксия	Да	Нет
Максимально разрешенная длительность приема	До 7–10 дней	До 18 мес.
Противовоспалительный эффект	Не доказан	Имеется
Побочные эффекты	Слабый антихолинэргический и седативный эффекты	Не зарегистрированы
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами	Да	Маловероятно

бо, уменьшает симптомы заболевания в течение всего периода наблюдения ($p < 0,001$) и почти в два раза — в течение первых 2 недель лечения. В первые 2 недели лечения 80–85 % родителей, врачей и детей были удовлетворены улучшением состояния на фоне лечения левоцетиризином по сравнению лишь с 53–61 % родителей, врачей и детей, находящихся в группе плацебо. Обе группы (левоцетиризина и плацебо) существенно не различались по частоте нежелательных явлений.

В другом исследовании у детей с круглогодичным аллергическим ринитом исследовали влияние левоцетиризина в дозе 5 мг в день в течение 4 недель у 306 детей в возрасте 6–12 лет (154 ребенка включили в группу левоцетиризина и 152 — в группу плацебо) [35]. В группе левоцетиризина через 2 и 4 недели наблюдалось значительное улучшение общей оценки симптомов в сравнении с плацебо ($p = 0,001$ и $p = 0,008$ соответственно). Частота 50% ответа в первые 2 недели составила 12,3 % в группе левоцетиризина против 3,9 % в группе плацебо ($p = 0,01$). Общая оценка также показала превосходство левоцетиризина, т.к. в группе левоцетиризина состояние 57,1 % детей было расценено как значительное или умеренное улучшение в сравнении с 44,7 % в группе плацебо. Левоцетиризин после 2 недель терапии также обеспечивал значительное улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, по сравнению с плацебо ($p = 0,01$).

Клинические исследования показали, что левоцетиризин также является безопасным и эффективным средством лечения хронической идиопатической крапивницы. Рандомизированное двойное слепое, с параллельными группами, многонациональное, долгосрочное исследование показало, что левоцетиризин в дозе 0,125 мг/кг два раза в день эффективен в лечении и/или профилактике хронической крапивницы у детей в возрасте 1–2 лет [40]. В течение 18 месяцев лечения значительно меньше детей, получавших левоцетиризин (27,5 %), развили рецидив крапивницы по сравнению с детьми, получавших плацебо (41,6 %; $p < 0,001$). Среднее число эпизодов крапивницы было значительно ниже в группе левоцетиризина, чем в группе плацебо. Эти данные позволяют предположить, что левоцетиризин может быть эффективен в профилактике не только крапивницы, но и атопического дерматита.

Данные по клинической безопасности, эффективности и оценке родителями и врачом лечения левоцетиризином детей с аллергическими заболеваниями представлены в обзоре [27].

На основании проведенного анализа авторы пришли к заключению, что использование антигистаминных препаратов первого поколения должно быть ограничено или прекращено у детей, страдающих аллергическим ринитом и хронической идиопатической крапивницей. Врачи должны назначать детям только новые антигистаминные препараты. С учетом данных, имеющихся в настоящее время по фармакокинетике, клинической безопасности/пере-

носимости, эффективности и оценке родителями и врачами, левоцетиризин является лучшим вариантом лечения аллергического ринита и хронической крапивницы у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет.

Оценка эффективности и безопасности левоцетиризина, а также удовлетворенности лечением врача и родителей проведена в двух возрастных группах: дети 2–6 лет и 7–12 лет. Левоцетиризин вне зависимости от возраста пациентов получил более высокие оценки, чем другие антигистаминные препараты нового поколения [26].

Одним из препаратов левоцетиризина является L-цет сироп, в Украине зарегистрированный компанией «Кусум Фарм», являющейся его украинским производителем. Опыт применения препарата L-цет сироп в лечении 22 детей с острым бронхитом и пневмонией на фоне атопического дерматита представил Ю.В. Марушко [15]. Положительная динамика клинических симптомов основного заболевания, аллергических проявлений и гематологических показателей на фоне проводимой комплексной терапии бронхолегочной патологии с использованием препарата L-цет сироп отмечена у всех детей. Согласно полученным результатам у пациентов улучшалось общее состояние на 3-й день лечения. К 3–5-му дню терапии снижалась интенсивность кашля, улучшался характер мокроты с облегчением ее отхождения и ликвидацией кашля до 10-го дня лечения. Несмотря на массивную антибактериальную терапию, ухудшение проявлений аллергических заболеваний у детей на фоне приема препарата L-цет сироп не отмечено ни в одном случае, наоборот, проявления уменьшались.

Л.С. Овчаренко с соавт. [17] представили результаты изучения клинической эффективности и безопасности использования препарата L-цет сироп при проявлениях пищевой аллергии у 30 детей в возрасте от 2 до 6 лет. Показано, что препарат L-цет сироп обладает выраженным и быстрым терапевтическим эффектом в отношении купирования симптомов пищевой аллергии у детей. Это проявлялось значимой регрессией как отчетно-экссудативных проявлений пищевой сенсибилизации, так и дополнительных симптомов, связанных со вторичными функциональными расстройствами (нарушение сна, диспептические жалобы). Принципиальным отличием и существенным преимуществом препарата L-цет сироп является его способность быстрее оказывать терапевтический эффект, что отмечалось на третьи сутки терапии. Лечение препаратом на 7-е сутки максимально купировало зуд кожи и нарушения сна. Показана более высокая эффективность препарата L-цет сироп, чем цетиризина. Клинический эффект препарата L-цет сироп связан с его значительным влиянием на патогенез аллергии, что проявлялось позитивной динамикой лабораторных маркеров сенсибилизации. Это касается как непосредственных маркеров эозинофильного воспалительного процесса при ПА (количества эозинофилов в крови, эозинофильного катионного протеина), так и гуморальных факторов адаптивного иммунного ответа, характеризующих

наличие сенсibilизации к пищевым аллергенам (специфические IgE). Препарат L-цет сироп продемонстрировал хорошую переносимость пациентами и высокий профиль безопасности, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, по данным контроля величины интервала QT.

Н.Л. Аряевым и соавт. [19] проведено сравнительное контролируемое исследование в параллельных группах 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. При использовании препарата L-цет сироп характер изменений на коже начал меняться 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 АД отсутствовали. На десятый день от начала приема препарата левоцетиризина у 22 пациентов (84,61 %, 95% ДИ 71,27–98,72) констатирована клиническая ремиссия. У детей контрольной группы, которые получали другие антигистаминные препараты, динамика кожного синдрома была менее выражена. Эффективность препарата L-цет сироп оценена 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).

Применение препарата L-цет сироп на протяжении 4 недель для лечения сезонного аллергического ринита у 30 детей в возрасте 5–12 лет способствовало регрессу основных клинических симптомов заболевания, что сопровождалось уменьшением интенсивности назальных и глазных симптомов, воспалительных изменений в слизистой верхних дыхательных путей, улучшением показателей качества жизни больных [9].

Побочных эффектов, случаев индивидуальной непереносимости ни в одном из представленных клинических исследований препарата L-цет сироп не было зарегистрировано.

Таким образом, особенности фармакокинетики, хороший профиль безопасности и высокая клиническая эффективность делают левоцетиризин L-цет сироп наиболее перспективным антигистаминным средством для лечения аллергических заболеваний в детском возрасте. В дополнение к лечению непосредственных краткосрочных проявлений аллергических заболеваний применение левоцетиризина L-цет сироп более оправданно при проведении долговременной терапии аллергических заболеваний, в генезе которых значительную роль играют медиаторы поздней фазы аллергического воспаления: круглогодичного аллергического ринита, сезонного аллергического ринита с продолжительностью сезонных обострений более 2 недель, хронической крапивницы, atopического дерматита, аллергического контактного дерматита, раннего atopического синдрома у детей.

Список литературы

1. Абатуров А.Е. Значение антигистаминных препаратов при лечении аллергических заболеваний у детей / А.Е. Абатуров, И.Л. Высочина // *Здоровье ребенка*. — 2011. — № 6. — С. 100–102.
2. Антигистаминные препараты первого поколения в педиатрической практике / Е.Г. Кондюрина, Т.Н. Елжина, О.А. Грибанова, Ю.А. Татаренко // *Русский медицинский журнал*. — 2011. — № 22 (19). — С. 1357–1360.
3. 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.
4. Вдовиченко В.П. Проблема выбора H₁-блокатора в клинической практике / В.П. Вдовиченко, Г.М. Бронская, Т.А. Коршак и др. // *Медицинские новости*. — 2012. — № 3. — С. 60–63.
5. Гиниятова Л.Р. Фармакоэпидемиология антигистаминных лекарственных средств в педиатрической практике: Автореферат дис... канд. мед. наук. — Казань, 2012. — 21 с.
6. Горячкина Л.А. Современные антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний // *Русский медицинский журнал*. — 2001. — № 21 (9). — С. 945–950.
7. Гуцин И.С. Полифункциональные противоаллергические возможности антагониста H₁-рецепторов — левоцетиризина // *Российский аллергологический журнал*. — 2014. — № 2. — С. 11–24.
8. Добмейер Т. Актуальность и опыт более чем 40-летнего применения диметиндена малеата // *Врач*. — 2012. — № 4. — С. 51–54.
9. Эффективність застосування препарату L-цет у дітей із сезонним алергічним ринітом / Ю.Г. Антипкін, В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманець, Т.В. Кондратенкова // *Здоровье ребенка*. — 2013. — № 8. — С. 21–26.
10. Комплексный подход к лечению аллергического ринита и бронхиальной астмы / Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина, М.А. Полянская, В.И. Игнатъева // *Астма та алергія*. — 2015. — № 1. — С. 13–21.
11. Коррекция нарушений когнитивной сферы у детей с аллергическим ринитом / А.Ю. Томилова, Л.С. Намазова, Л.Н. Кузнецова, О.И. Маслова // *Вопросы современной педиатрии*. — 2007. — № 2. — С. 123–127.
12. Косенко И.М. Антигистаминные препараты: рациональное применение в педиатрической практике // *Педиатрия*. — 2013. — № 2. — С. 67–71.
13. 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.
14. Малахов А.Б. Антигистаминные препараты и их место в терапии аллергических заболеваний / А.Б. Малахов, И.К. Волков, М.А. Малахова-Капаназде // *Справочник поликлинического врача*. — 2007. — № 1. — С. 23–28.
15. Марушко Ю.В. Опыт применения левоцетиризина в педиатрической практике // *Здоровье ребенка*. — 2014. — № 8 (59). — С. 43–48.
16. Полосьянц О.Б. Антигистаминные препараты / О.Б. Полосьянц, Е.Г. Силина, Л.С. Намазова // *Медицина неотложных состояний*. — 2007. — № 4. — С. 88–92.
17. 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.
18. Ревякина В.А. Антигистаминные препараты в клинической практике. Дискуссионные вопросы. Взгляд врача на привычные препараты // *Лечащий врач*. — 2010. — № 7. — С. 71–73.
19. Результаты терапии atopического дерматита у детей с использованием препарата левоцетиризина гидрохлорида / Н.Л. Аряев, Н.Ю. Горностаева, И.М. Шевченко, Л.Л. Поплавская // *Здоровье ребенка*. — 2012. — № 7. — С. 41–44.
20. Терек Е. Применение диметиндена малеата при различных зудящих заболеваниях кожи в детском возрасте / Е. Терек, М. Катона // *Лечащий врач*. — 2011. — № 4 — С. 86–87.
21. Уманец Т.Р. Бронхиальная астма и аллергический ринит: пути оптимизации комплаенса и эффективности лечения // *Астма та алергія*. — 2015. — № 1. — С. 61–64.
22. Absorption, distribution, metabolism and excretion of levocetirizine, the R enantiomer of cetirizine, in healthy volunteers / M.S. Benedetti, M. Plisnier, J. Kaise et al. // *Eur J Clin Pharmacol*. — 2001. — Vol. 57. — P. 571–582. PMID: 11758635.

23. Constitutive activity of the histamine H(1) receptor reveals inverse agonism of histamine H(1) receptor antagonists / R.A. Baker, K. Wieland, H. Timmerman, R. Leurs // *Eur. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 387. — P. R5-R7. PMID: 10633171.
24. Church M.K. Pharmacology of Antihistamines / M.K. Church, D.S. Church // *Indian J. Dermatol.* — 2013. — 58 (3). — P. 219-224. doi:10.4103/0019-5154.110832.
25. Englisch W. Dimethidene maleate in the treatment of pruritus caused by varizella zoster virus infection in children / W. Englisch, C.P. Bauer // *Arzneimittelforschung.* — 1997. — 47 (11). — P. 1233-1235. PMID: 9428981.
26. Evaluation of treatment satisfaction in children with allergic disease treated with an antihistamine / M Ferrer, M. Morais-Almeida, M. Guizova, R. Khanferyan // *Clin. Drug Invest.* — 2010. — Vol. 30. — P. 15-34. doi: 10.2165/11530910-000000000-00000.
27. Evidence for Clinical Safety, Efficacy, and Parent and Physician Perceptions of Levocetirizine for the Treatment of Children with Allergic Disease / A.N. Pampura, N.G. Papadopoulos, V. Spicák, R. Kurzawa // *Int Arch Allergy Immunol.* — 2011. — Vol. 155. — P. 367-378. doi: 10.1159/000321181. Epub 2011 Feb 22.
28. Graziano F.M. Antihistamines and epithelial cells / F.M. Graziano, E.B. Cook, J.L. Stahl // *Allergy Asthma Proc.* — 2000. — Vol. 21. — P. 129-140. PMID: 10892513.
29. Hampel F. Safety and tolerability of levocetirizine dihydrochloride in infants and children with allergic rhinitis or chronic urticaria / F. Hampel, P. Ratner, J.M. Haeusler // *Allergy Asthma Proc.* — 2010. — Vol. 31. — P. 290-295. doi: 10.2500/aap.2010.31.3349.
30. High prevalence of asthma and allergic diseases in children aged 6 and 7 years from the Canary Islands: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood / B. Sánchez-Lerma, F.J. Morales-Chirivella, I. Peñuelas et al. // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* — 2009. — Vol. 19. — P. 383-390. PMID: 19862938.
31. Inhibition of cytokine-induced expression of T-cell cytokines by antihistamines / M.S. Ashenager, T. Grgela, Y. Aragane, A. Kawada // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* — 2007. — № 1 (17). — P. 20-26. PMID: 17323859.
32. Leurs R. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects / R. Leurs, M.K. Church, M. Tagliatela // *Clin. Exp. Allergy.* — 2002. — Vol. 32. — P. 489-498. PMID: 11972592.
33. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6 week randomized seasonal allergic rhinitis trial / J. de Blic, U. Wahn, E. Billard et al. // *Pediatric Allergy and Immunology.* — 2005. — Vol. 16. — P. 267-275. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00216.x.
34. Levocetirizine in one-to two-year-old children: pharmacokinetic and pharmacokinetic profile / N. Cranswick, J. Turzikova, M. Fuchs, R. Hulhoven // *Int. J. Clin. Pharmacol. Therap.* — 2005. — Vol. 43. — P. 172-177. PMID: 15966463.
35. Potter P.C. 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 // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2005. — Vol. 95. — P. 175-180. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61208-2.
36. Retrospective population pharmacokinetics of levocetirizine in atopic children receiving cetirizine: the ETAC — study / Z. Hussein, M. Pitsiu, O. Majid et al. // *Br. J. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 59. — P. 28-37. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02242.
37. 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. — Vol. 119. — P. 1551-1554. doi: 10.1016/j.jaci.2007.02.048.
38. Simons F.E. Advances in H1-Antihistamines // *N. Eng. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 2203-2217. doi: 10.1056/NEJMra033121
39. Simons F.E. Levocetirizine: pharmacokinetics and pharmacokinetics in children age 6 to 11 years / F.E. Simons, K.J. Simons // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 116. — P. 355-361. doi: 10.1016/j.jaci.2005.04.010.
40. Simons F.E. Early Prevention of Asthma in Atopic Children Study Group. H1-antihistamine treatment in young atopic children: effect on urticaria // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2007. — Vol. 99. — P. 261-266. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60662-X.
41. 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. — Vol. 18. — P. 535-542. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00558.x.
42. The comparison of cetirizine, levocetirizine and placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis / C.F. Lee, H. Sun, K.H. Lu et al. // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2009. — Vol. 20. — P. 493-499. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00816.x. Epub 2008 Oct 6.
43. Thomas J.W. Клиническое исследование антигистаминного препарата диметидена (фенистил) при лечении различных аллергических реакций / J.W. Thomas, F.R. Kelly // *Перинатология и неонатология.* — 2012. — № 4. — С. 77-79.
44. Walsh G.M. The anti-inflammatory effects of levocetirizine — are they clinically relevant or just an interesting additional effect? // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* — 2009. — 5 (1). — P. 14. doi: 10.1186/1710-1492-5-14.

Получено 10.08.16 ■

Абатуров О.Є., Борисова Т.П.

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

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИГІСТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ У ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

Резюме. Надано порівняльний аналіз сучасних даних із фармакодинаміки, фармакокінетики, клінічної ефективності і побічних ефектів антигистамінного препарату першого покоління диметидену і третього покоління — левоцетиризину. Левоцетиризин відрізняється найбільш високою селективністю до H₁-рецепторів, проявляючи властивості антагоніста, не проникає в центральну нервову систему і не має седативної дії. Препарат має протизапальну дію, що

обумовлена пригніченням вивільнення медіаторів запалення та клітинної відповіді. Левоцетиризин має сприятливу фармакокінетику і найбільший період напіввиведення, не вступає в лікарські взаємодії. У клінічних дослідженнях характеризується високою ефективністю в ліквідації симптомів алергічних захворювань.

Ключові слова: антигистамінні препарати, левоцетиризин, алергічні захворювання, діти.

Abatur O.Ye., Borysova T.P.

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, Ukraine

A DIFFERENTIATED APPROACH TO THE PRESCRIPTION OF ANTIHISTAMINES IN ALLERGIC DISEASES IN CHILDHOOD

Summary. The comparative analysis of current data on pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical efficacy and side effects of the first generation drug antihistamine demetinden and the third-generation levocetirizine is presented. Levocetirizine shows the highest selectivity to H₁-receptor having antagonist properties does not penetrate the central nervous system and has no sedative effects. The drug has anti-inflammatory ef-

fects due to suppression of release of inflammation mediators and cellular response. Levocetirizine has favorable pharmacokinetics and half-life, no drug interactions. The clinical studies demonstrated its high efficiency in reducing the symptoms of allergic diseases.

Key words: antihistamines, levocetirizine, allergic diseases, children.