

УДК 616.514-036.11-053.2-08:615.218

Т.Р. Уманец, В.Ф. Лапшин

Острая крапивница у детей: роль антигистаминных препаратов

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

Цель — изучить клиническую эффективность сиропа дезлоратадина (Лордес) у детей с острой крапивницей.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 32 ребенка с острой крапивницей в возрасте 3–14 лет. Всем детям назначался дезлоратадин — Лордес (компания «Нобель») в форме сиропа 2,5 мг / 5 мл. Детям в возрасте 3–5 лет препарат назначался по 2,5 мл сиропа (1,25 мг), 6–11 лет — 5 мл (2,5 мг), с 12 лет — 10 мл (5 мг) 1 раз / сутки.

Критериями эффективности проводимого лечения были динамика регресса симптомов острой крапивницы (количество и размер волдырей, интенсивность зуда) по балльной оценке симптомов.

Интенсивность симптомов оценивалась по сумме баллов.

Тяжесть крапивницы определялась по сумме баллов интенсивности зуда и количества волдырей.

Для оценки переносимости препарата Лордес протокол исследования включал учет всех нежелательных явлений, данные 12-канальной электрокардиограммы, а также контроль лабораторных исследований (гемограммы, биохимических показателей крови).

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 19.0, Microsoft Office Excel 2010. Описательная статистика представлена показателями среднеарифметического значения и стандартного отклонения — $M \pm SD$.

Результаты. Установлено, что применение антигистаминного препарата Лордес способствует регрессу основных клинических симптомов острой крапивницы и купированию волдырей и зуда. Положительная динамика уртикарных высыпаний (размер и их количество) регистрировалась с первых дней лечения у большинства (90,6%) детей, полный регресс волдырной реакции отмечался на 3-й день лечения у 12 (37,5%) детей, у остальных — на 4–5-й день лечения. Мониторинг клинико-биохимических, ЭКГ-показателей на фоне лечения антигистаминным препаратом Лордес не выявил достоверно значимых побочных реакций со стороны центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, кожи, что свидетельствовало о хорошей переносимости препарата.

Выводы. Таким образом, проведенные исследования по изучению клинической эффективности препарата Лордес в форме сиропа у детей с острой крапивницей свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности и хорошей переносимости препарата. Это позволяет рекомендовать его для лечения атопических заболеваний у детей дошкольного и школьного возраста.

Ключевые слова: острая крапивница, дети, препарат Лордес.

Введение

Одним из наиболее часто встречающихся аллергических заболеваний в практике детского аллерголога является острая крапивница (ОК), которая составляет 70,0–75,0% всех случаев крапивницы [2, 7].

Острая крапивница наблюдается хотя бы один раз в жизни у 10,0–20,0% общей популяции, а среди детей в возрасте до 6 лет — в 5,4% случаев. Распространенность крапивницы среди детей и подростков зависит от возраста и колеблется в пределах 2,1–6,7%. При этом среди детей раннего возраста с атопическим дерматитом частота ОК составляет 16,2% [1, 5, 7, 9]. Более чем у 50,0% детей ОК ассоциируется с другими атопическими заболеваниями. Кроме того, данное заболевание часто является причиной экстренной госпитализации детей.

Основным морфологическим элементом ОК является волдырь, представляющий собой ограниченный отек дермы, в диаметре от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, гиперемизированный по периферии и более бледный в центре. Волдырь имеет временный характер и исчезает в течение 24 ч. При распространении отека на глубокие слои дермы и подкожную клетчатку, а также слизистые оболочки, формируется ангионевротический отек (отек Квинке). Изолированная ОК и ангионевротический отек наблюдаются в 40,0% и 11,0% случаев соответственно, тогда как сочетанные проявления у 49,0% больных.

Если длительность уртикарных элементов составляет не более 6 недель, такую форму крапивницы относят, согласно современному определению, к спонтанной ОК. Разновидностью ОК может быть контактная крапивница. Уртикарные элементы при данном варианте крапивницы и ангиоотека наблюдаются в месте соприкосновения интактной кожи и слизистых оболочек с причинным агентом.

В большинстве случаев (20,0–90,0%) причину крапивницы у детей удается установить. Наиболее частыми триггерными факторами ОК у детей являются инфекционные агенты, пищевые продукты и лекарственные препараты [7].

Перспективные исследования последних лет свидетельствуют о важной роли инфекции верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы в развитии ОК у детей. Среди вирусов с ОК ассоциируются адено-, энтеро-, рота-, респираторно-синцитиальный, Эпштейн–Барр и цитомегаловирусы. Бактериальная (*Streptococcus*, *Mycoplasma pneumoniae*) и паразитарная (*Blastocystis hominis*, *Plasmodium falciparum* and *Anisakis simplex*) инфекции также может индуцировать ОК в детском возрасте.

Лекарственные препараты — вторая основная причина ОК у детей. Наиболее часто ОК у детей индуцируется антибактериальными и нестероидными противовоспалительными препаратами, которые применяются в лечении острой респираторной инфекции.

Около 7,0% всех случаев ОК являются причиной пищевой аллергии (рыба, яйца, орехи и др.).

Механизмы крапивницы связаны с дегрануляцией тучных клеток кожи. Под действием различных факторов тучные клетки выделяют медиаторы воспаления, вызывающие появление клинических симптомов заболевания. Наиболее важным из них является гистамин, который обуславливает возникновение ограниченной эритемы, связанной с местным расширением капилляров и артериол с образованием волдыря вследствие увеличения проницаемости сосудов кожи. Гистамин и простагландин D2 активируют С-волокна, которые секретируют нейропептиды, вызывающие дополнительную вазодилатацию и дегрануляцию тучных клеток [1, 2, 6, 7].

Учитывая важность гистамина в патогенезе ОК, неседативные H1 антигистаминные препараты (АГП) являются

ся первой линией терапии данного заболевания, что отражено в современных международных рекомендациях по ведению больных с крапивницей [6]. Согласно градации уровней доказательности, эффективность применения неседативных H1 АГП в лечении крапивницы соответствует уровню 1b (А). Они эффективны у 44,0–91,0% больных с различными формами крапивницы и у 55,0% пациентов с хронической крапивницей [5, 9].

Согласно современным представлениям, механизм действия данных препаратов связан со стабилизацией неактивной изоформы гистаминового H1-рецептора, представляющего собой парный G-протеиновый рецептор с двумя изоформами (активная и неактивная конформация). Таким образом, H1 АГП являются не антагонистами рецепторов, как это считалось ранее, а инверсными агонистами. Стабилизируя неактивную конформацию H1-рецептора (рецептор-зависимые механизмы), данные препараты ингибируют транскрипционные факторы NF-κB и GATA3 с последующей регуляцией провоспалительных цитокинов и молекул адгезии (противовоспалительное действие). Рецептор-независимые противовоспалительные эффекты H1 АГП связаны с ингибированием активации воспалительных клеток (эозинофилов, лимфоцитов, нейтрофилов) и уменьшением выработки супероксидных радикалов, цистеиновых лейкотриенов (LTB₄, LTC₄), нейтрофильной эластазы и эозинофильного катионного белка [3, 5].

К неседативным H1 АГП новой генерации относится дезлоратадин. Он является первичным активным метаболитом лоратадина, обладает высокой аффинностью к H1-рецепторам. После перорального приема дезлоратадин быстро абсорбируется, но не проникает через гематоэнцефалический барьер. Кроме антигистаминной активности, дезлоратадин оказывает антиаллергическое и противовоспалительное действие. Установлено, что дезлоратадин подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13; таких хемокинов, как RANTES; супероксидного аниона активированными полиморфноядерными нейтрофилами; уменьшает адгезию и хемотаксис эозинофилов; экспрессию молекул адгезии, таких как P-селектин; IgE-зависимое выделение гистамина, простагландина D₂ и лейкотриена C₄ [3, 4, 8, 10].

Проведенные клинические исследования по изучению дезлоратадина в детской популяции показали высокий профиль его безопасности, в т.ч. у детей раннего возраста. Согласно рекомендациям FDA, доза дезлоратадина у детей в возрасте 6–11 мес. составляет 1 мг; 1–5 лет — 1,25 мг; 6–11 лет — 2,5 мг; старше 12 лет — 5 мг 1 раз / сутки. Препарат применяется независимо от приема пищи.

Несмотря на широкое применение дезлоратадина у детей, в настоящее время проведено недостаточно исследований по изучению дезлоратадина у детей с ОК.

Цель работы — изучить клиническую эффективность сиропа дезлоратадина (Лордес) у детей с ОК.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 32 ребенка с ОК в возрасте 3–14 лет. Скрининг пациентов проводился по основным критериям включения: дети 3–14 лет с документированным диагнозом ОК легкой или средней степени тяжести, протекающей изолированно или в сочетании с ангионевротическим отеком; наличие подписанного информированного согласия детей и их родителей на участие в исследовании. Критериями исключения были: указание в анамнезе на аллергическую реакцию на один из компонентов препарата; непереносимость фруктозы и

сахарозы; глюкозо-галактозная мальабсорбция; тяжелое течение ОК, требующее назначения системных глюкокортикостероидов (СГК).

Исследование проводилось на базе детских клиник ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» в период с мая 2013 г. по март 2014 г., которое соответствовало IV фазе открытого, проспективного, контролируемого, клинического исследования.

Всем детям назначался дезлоратадин — Лордес (компания «Нобель») в форме сиропа 2,5 мг / 5 мл. Детям в возрасте 3–5 лет препарат назначался по 2,5 мл сиропа (1,25 мг), 6–11 лет — 5 мл (2,5 мг), с 12 лет — 10 мл (5 мг) 1 раз / сутки.

С целью оценки эффективности и переносимости препарата Лордес все наблюдаемые дети были осмотрены в динамике до полного купирования симптомов заболевания.

Критериями эффективности проводимого лечения были динамика регресса симптомов ОК (количество и размер волдырей, интенсивность зуда) по балльной оценке симптомов.

Интенсивность симптомов оценивалась по сумме баллов. Субъективная оценка зуда была рассчитана следующим образом: 0 — симптом отсутствует, 1 — слабовыраженный, не беспокоит; 2 — умеренный, не нарушает дневную активность и/или сон; 3 — интенсивный, влияет на дневную активность и/или сон; количество волдырей (0 — отсутствуют, 1 — менее 20 волдырей за 24 ч, 2 — 20–50 волдырей за 24 ч, 3 — более 50 волдырей за 24 ч или немногочисленные гигантские уртикарии) и их размер в диаметре (0 — отсутствуют, 1 — 1,5 см, 2 — 1,5–3,0 см, 3 — более 3,0 см).

Тяжесть крапивницы оценивалась по сумме баллов интенсивности зуда и количества волдырей: 0–2 балла — легкая, 3–4 балла — средней степени тяжести, 5–6 — тяжелая.

Для оценки переносимости препарата Лордес протокол исследования включал учет всех нежелательных явлений, данные 12-канальной электрокардиограммы, а также контроль лабораторных исследований (гемограмма, биохимических показателей крови).

Таблица

Общая характеристика обследованных детей с острой крапивницей

Переменная	Значение
Возраст, годы (M±SD)	7,15±1,50
Распределение по возрасту, абс./%:	
• 3–5 лет,	10 (31,3)
• 6–12 лет,	19 (59,4)
• 12–14 лет	3 (9,4)
Распределение по полу, абс./%:	
• мальчики,	13 (40,6)
• девочки	19 (59,4)
Отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям, абс./%:	6 (18,8)
Сопутствующая патология, абс./%:	
• атопический дерматит,	4 (12,5)
• пищевая аллергия,	16 (50,0)
• заболевания ЖКТ,	20 (62,5)
• глистная инвазия	12 (37,5)
Триггерные факторы ОК, абс./%:	
• пищевые продукты,	18 (56,3)
• антибактериальные препараты,	9 (28,1)
• вирусная инфекция,	2 (6,25)
• не определены	3 (9,4)
Тяжесть ОК, абс./%:	
• легкая,	11 (34,4)
• средней степени тяжести	21 (65,6)
Интенсивность зуда, баллы (M±SD)	2,12±0,53
Количество волдырей, баллы (M±SD)	1,84±0,66
Размер волдырей, баллы (M±SD)	1,93±0,70

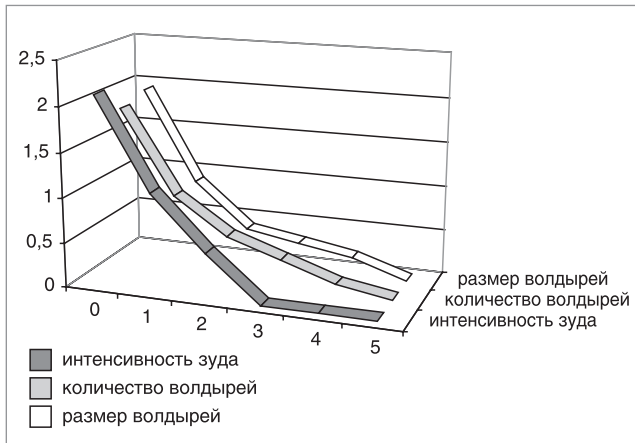


Рис. Динамика основных симптомов острой крапивницы у наблюдаемых детей на фоне лечения с применением препарата Лордес

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 19.0, Microsoft Office Excel 2010. Описательная статистика представлена показателями среднеарифметического значения и стандартного отклонения — $M \pm SD$.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-параклиническая характеристика обследованных детей представлена в таблице.

Среди обследованных детей преобладали школьники (68,8%), девочки (59,4%), с ОК среднетяжелого течения (65,6%).

У 50,0% детей с ОК в анамнезе отмечалась пищевая аллергия (шоколад, мед, цитрусовые), регистрировалась различная патология гастроинтестинального тракта (62,5%), преимущественно за счет функциональных нарушений, а также глистная инвазия — у 1/3 детей. У 90,7% обследованных детей в анамнезе были четкие указания на причинный фактор, среди которых преобладали различные пищевые продукты (56,3%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Крапивница и ангионевротические отеки у детей / И.И. Балаболкин // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 2. — С. 110—115.
2. Васильева А.А. Острая крапивница и ангиоотек в практике семейного врача / А.А. Васильева, Р.В. Хакимова // Вестник современной клинической медицины. — 2011. — Т. 4, вып. 4. — С. 54—59.
3. Benedictis F.M. New oral H1 antihistamines in children : facts and unmet needs / F.M. de Benedictis, D. de Benedictis, G.W. Canonica // Allergy. — 2008. — Vol. 63. — P. 1395—1404.
4. Buck M.L. Loratadine and Desloratadine Use in Children / M.L. Buck // Pediatric Pharmacotherapy. — 2011. — Vol. 17 (5) [Electronic resource]. — Access mode : <http://www.medicine.virginia.edu/clinical/departments/pediatrics/education/pharmnewsp>. — Title from screen.
5. Dalia Y.El.-Ghoneimy Antihistamines in pediatric allergy / Dalia Y.El.-Ghoneimy // Egypt. J. Pdiatr. Allergy Immunol. — 2012. — Vol. 10 (1). — P. 3—12.
6. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticarial / T. Zuberbier, R. Asero, C. Bindslev-Jensen [et al.] // Allergy. — 2009. — Vol. 64. — P. 1427—1443.
7. Management of Childhood Urticaria: Current Knowledge and Practical Recommendations / H. Pite, B. Wedi, L. M. Borre [et al.] // Acta Derm. Venereol. — 2013. — Vol. 93. — P. 500—508.
8. 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. — Vol. 64. — P. 596—604.
9. Use of antihistamines in pediatrics / A. Cuvillo, J. Sastr, J. Montoro [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. — 2007. — Vol. 17, Suppl. 2. — P. 28—40.
10. Zuberbier T. Antihistamines in the Treatment of Urticaria / T. Zuberbier, M. Maurer // Histamine in Inflammation. — 2010. — Chapter 7. — P. 67—72.

Применение АГП Лордес способствовало значительному регрессу симптомов ОК у наблюдаемых детей, о чем свидетельствовала положительная динамика показателя балльной оценки данных симптомов (рис.). Так, уменьшение интенсивности зуда отмечалось уже после однократной дозы Лордес, а его купирование — на 3-й день лечения. Положительная динамика уртикарных высыпаний (размер и их количество) регистрировалась с первых дней лечения у большинства (90,6%) детей, полный регресс волдырной реакции отмечался на 4–5-й день лечения. У 12 (37,5%) детей ОК купирована уже на 3-й день лечения. Только у 4 (12%) детей со среднетяжелой ОК требовалось назначение СГК.

Мониторинг клинико-биохимических, ЭКГ-показателей на фоне лечения АГП Лордес не выявил достоверно значимых побочных реакций со стороны центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, кожи, что свидетельствовало о хорошей переносимости препарата у большинства наблюдаемых детей. Только у 2 (6,3%) детей отмечалась тошнота после приема сиропа Лордес. Эти дети имели в анамнезе непереносимость медикаментов в форме сиропа, что требовало назначения таблетированной формы препарата Лордес.

Выводы

Таким образом, проведенные исследования по изучению клинической эффективности препарата Лордес в форме сиропа у детей с ОК свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности и хорошей переносимости препарата.

Применение АГП Лордес способствует регрессу основных клинических симптомов ОК, что сопровождается купированием волдырной реакции и зуда. Терапевтический эффект препарата Лордес связан с антиаллергическим и противовоспалительным фармакологическими эффектами.

Отсутствие побочных реакций, хорошая переносимость сиропа Лордес позволяют рекомендовать его для лечения атопических заболеваний у детей дошкольного и школьного возраста.

Гостра кропив'янка у дітей: роль антигістамінних препаратів

Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

Мета — вивчити клінічну ефективність сиропу дезлоратадину (Лордес) у дітей з гострою кропив'янкою.

Пацієнти та методи. Під спостереженням знаходилося 32 дитини віком 3–14 років із гострою кропив'янкою. Усім дітям призначався дезлоратадин — Лордес (компанія «Нобель») у формі сиропу 2,5 мг / 5 мл. Дітям віком 3–5 років препарат призначався по 2,5 мл сиропу (1,25 мг), 6–11 років — 5 мл (2,5 мг), з 12 років — 10 мл (5 мг) 1 раз / добу.

Критеріями ефективності лікування були динаміка регресу симптомів гострої кропив'янки (кількість і розмір пухирців, інтенсивність свербіжів) за бальною оцінкою симптомів.

Інтенсивність симптомів оцінювалась за сумою балів.

Важкість кропив'янки визначалась за сумою балів інтенсивності свербіжів та кількості пухирців.

Для оцінки переносимості препарату Лордес протокол дослідження включав облік усіх небажаних явищ, дані 12-канальної електрокардіограми, а також контроль лабораторних досліджень (гемограми, біохімічних показників крові).

Статистична обробка отриманих результатів дослідження проводилась з використанням програми IBM SPSS Statistics 19.0, Microsoft Office Excel 2010. Описова статистика представлена показниками середньоарифметичного значення та стандартної похибки $M \pm SD$.

Результати. Встановлено, що застосування антигістамінного препарату Лордес сприяє регресу основних клінічних симптомів гострої кропив'янки та купіруванню пухирців і свербіжів. Позитивна динаміка уртикарного висипу (розмір і їх кількість) реєструвалась з перших днів лікування у більшості пацієнтів (90,6%), повний регрес пухирцевої реакції відмічався на 3-й день у 12 дітей (37,5%), у решти дітей — на 4–5-й день лікування. Моніторинг клініко-біологічних, ЕКГ-показників на фоні лікування Лордес не виявив достовірно значущих побічних реакцій з боку центральної нервової та серцево-судинної систем, шлунково-кишкового тракту, шкіри, що свідчить про хорошу переносимість препарату.

Висновки. Таким чином, проведені дослідження з вивчення клінічної ефективності препарату Лордес у формі сиропу в дітей з гострою кропив'янкою свідчать про високу терапевтичну ефективність та добру переносимість препарату. Це дає змогу рекомендувати його для лікування atopічних захворювань у дітей дошкільного та шкільного віку.

Ключові слова: гостра кропив'янка, діти, препарат Лордес.

An acute urticaria among children: the role of antihistamines

T.R. Umanets, V.F. Lapshin

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine

Purpose: to explore the clinical efficacy of desloratadine syrup (Lourdes) among children with an acute urticaria.

Patients and methods: there were observed 32 children with an acute urticaria aged 3–14 years.

All of them were appointed desloratadine syrup — Lourdes (Nobel Company) in the form of a syrup 2,5 mg/5 ml. Children aged 3–5 the dosage was — 2,5 ml (1,25 mg), 6–11 years — 5 ml (2,5 mg), from 12 years — 10 ml (5 mg) once a day. The criteria for the treatment effectiveness were the dynamic regression of an acute urticaria symptoms (number and size of wheals, itching intensity) by a score of symptoms. An urticaria severity was determined by the total score of the intensity of itching and the number of blisters. To assess Lourdes tolerability the study protocol included a record of all adverse events, data from 12-channel ECG and monitoring laboratory tests (hemogram, biochemical parameters of blood). The statistical processing of the research results carried out using the program IBM SPSS Statistics 19.0, Microsoft Office Excel 2010.

The descriptive statistics presented with the figures of an arithmetic mean and the standard deviation — $M \pm SD$.

Results: it was found that the use of an antihistamine Lourdes promotes regression of the main clinical symptoms of an acute urticaria and cupping blisters and itching. The therapeutic effect of the drug Lourdes associated with an allergic and anti-inflammatory pharmacological effects. The positive dynamics of an urticarial rash (size and its numbers) was recorded from the first days of treatment among the majority (90.6%) children, the complete regression blistering reaction was observed on the 3rd day of the treatment among 12 (37.5%) patients children, the rest — on the 4–5 days of the treatment.

The clinical and biochemical monitoring, ECG parameters during the treatment with an antihistamine Lourdes revealed no significant serious adverse reactions in the central nervous system, gastrointestinal tract, cardiovascular system, skin, indicating good tolerability.

Conclusions: thus, the clinical efficacy study on of Lourdes drug in the form of syrup among children with an acute urticaria indicates a high therapeutic efficacy and good tolerability.

It can be recommended the very drug for an atopic diseases treatment among preschool and school age children.

Key words: an acute urticaria, children, Lourdes drug

Сведения об авторах:

Уманец Татьяна Рудольфовна — д.мед.н., Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская аллергология», ведущий научный сотрудник отделения проблем аллергии и иммунореабилитации у детей ГУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Лапшин Владимир Федорович — д.мед.н., проф., Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская пульмонология», заведующий отделением проблем аллергии и иммунореабилитации детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 22.07.2014 г.