

Ю.Г. Левина^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.А. Алексеева^{1, 2}, Е.А. Вишнёва¹, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, А.Ю. Томилова^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Клинико-фармакологические особенности применения цетиризина в терапии аллергических болезней у детей

Контактная информация:

Левина Юлия Григорьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии, доцент кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Статья поступила: 27.02.2014 г., принята к печати: 14.05.2014 г.

Обзор посвящен лечению аллергических болезней у детей, в частности применению антигистаминного препарата 2-го поколения. Показано, что важнейшая роль в патофизиологии аллергической реакции принадлежит медиатору гистамину. Антигистаминные препараты блокируют действие гистамина на H1-рецепторы по механизму конкурентного ингибирования. Антигистаминные препараты 2-го поколения в связи с отсутствием седативного эффекта являются препаратами выбора при лечении аллергических болезней. В обзоре представлена клинико-фармакологическая характеристика селективного антигистаминного препарата 2-го поколения цетиризина, эффективность и безопасность которого изучена в многочисленных длительных клинических исследованиях у детей с аллергическим ринитом, крапивницей и атопическим дерматитом.

Ключевые слова: антигистаминные препараты, цетиризин, дети, аллергический ринит, атопический дерматит.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (3): 20–26)

Распространенность аллергических болезней, таких как сезонный и персистирующий аллергический ринит, крапивница, атопический дерматит, бронхиальная астма, неуклонно растет в последние годы. Аллергические болезни оказывают огромное влияние на качество жизни пациентов.

Общим патогенетическим звеном развития любой формы аллергии (истинной и псевдоаллергической)

является выброс биологически активных веществ, приводящий к развитию того или иного симптомокомплекса (в зависимости от шокового органа).

Важнейшая роль в патофизиологии аллергических болезней принадлежит медиатору гистамину (5[2-аминоэтил]-имидазол), который преимущественно содержится в тучных клетках и базофилах. Воздействие на органы и ткани гистамина, высвобождающегося

Y.G. Levina^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, A.A. Alexeeva^{1, 2}, E.A. Vishneva¹, K.E. Efendieva^{1, 2}, A.Y. Tomilova^{1, 2}

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow

Clinical and Pharmacological Peculiarities of Cetirizine Use for the Therapy of Allergic Diseases in Children

The review is dedicated to treatment of allergic diseases in children, particularly to the use of the 2nd generation antihistamine. It demonstrates that mediator histamine has the crucial role in pathophysiology of the allergic reaction. Antihistamines block histamine action aimed at H1 receptors by way of competitive inhibition. The 2nd generation antihistamines are the drugs of choice for the treatment of allergic diseases due to the absence of sedative effect. The review presents clinical and pharmacological description of the selective 2nd generation antihistamine cetirizine, efficacy and safety of which have been appraised in numerous long-term clinical studies in children with allergic rhinitis, urticaria and atopic dermatitis.

Key words: antihistamines, cetirizine, children, allergic rhinitis, atopic dermatitis.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (3): 20–26)

из IgE-активированных тучных клеток во время ранней фазы аллергической реакции, в основном и определяют острые симптомы аллергических болезней.

В результате развития аллергической реакции I типа и IgE-зависимой дегрануляции тучных клеток происходит повышение концентрации гистамина в плазме крови и тканевой жидкости. Повышение уровня гистамина возможно и в результате иных механизмов активации клеток: например, при псевдоаллергических реакциях мембрана тучной клетки разрушается не комплексом антиген–антитело, а каким-либо химическим или другим агентом.

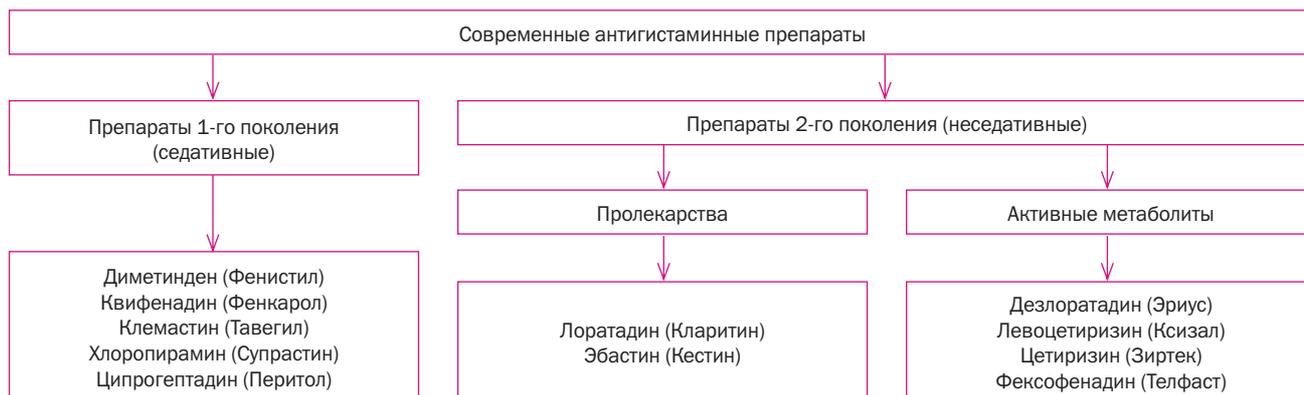
Фармакологическое действие гистамина опосредуется через стимуляцию гистаминовых рецепторов. В настоящее время известно четыре типа рецепторов гистамина. В развитии аллергических реакций в основном участвуют H1-гистаминовые рецепторы, активация которых приводит к сокращению гладкой мускулатуры бронхов, желудочно-кишечного тракта, повышению проницаемости сосудов, усилению секреции слизи слизистыми железами носа, раздражению нервных окончаний. В результате действия гистамина на гистаминовые рецепторы в патологический процесс вовлекаются слизистые оболочки дыхательных путей, возникают симптомы аллергического ринита и бронхиальной астмы — зуд, чихание, отек слизистых оболочек, гиперсекреция слизи, бронхоспазм; при поражении слизистой оболочки глаза — явления аллергического конъюнктивита — зуд, покраснение, отек, слезотечение. Со стороны кожи типичными клиническими эффектами гистамина являются зуд, гиперемия и формирование волдырей на коже; со стороны желудочно-кишечного тракта — абдоминальные боли, рвота, понос, усиление продукции пепсина и соляной кислоты в желудке, повышенное образование слизи. Воздействие на сердечно-сосудистую систему проявляется падением артериального давления и нарушениями сердечного ритма. Уменьшение контакта с аллергеном является первым и необходимым шагом в лечении аллергических болезней [1, 2].

Блокаторы гистаминовых H1-рецепторов ослабляют вызываемые гистамином гипотензию и спазмы гладкой мускулатуры (бронхов, кишечника), уменьшают проницаемость капилляров, препятствуют развитию гистаминового отека, уменьшают гиперемия и зуд и таким образом предупреждают развитие и облегчают течение аллергических реакций.

Первые вещества, обладающие антигистаминной активностью, были созданы в 1936 г. (D. Bovet, A. Staub). В 1942 г. был синтезирован первый антигистаминный препарат, который применили у человека. И уже в 60-е годы была доказана гетерогенность рецепторов в организме к гистамину, и выделены три их подтипа — H1, H2 и H3, которые различаются по строению, локализации и физиологическим эффектам, возникающим при их активации/блокаде. С этого времени начинается активный период синтеза и клинического тестирования разнообразных антигистаминных препаратов. Большинство используемых антигистаминных средств обладает рядом специфических фармакологических эффектов, характеризующих их как отдельную группу: противозудным, противоотечным, антиспастическим, антихолинергическим, антисеротониновым, седативным и местноанестезирующим, а также предупреждающим гистамининдуцированный бронхоспазм. Некоторые из свойств препаратов обусловлены не гистаминовой блокадой, а особенностями структуры: они блокируют действие гистамина на H1-рецепторы по механизму конкурентного ингибирования, причем их сродство к этим рецепторам значительно ниже, чем у гистамина. Такие лекарственные средства не способны вытеснить гистамин, связанный с рецептором, они только блокируют незанятые или высвобождаемые рецепторы. Соответственно, H1-блокаторы наиболее эффективны для предупреждения аллергических реакций немедленного типа, а в случае развившейся реакции блокируют выброс новых порций гистамина. По своему химическому строению большинство из них относится к растворимым в жирах аминам, которые обладают сходной структурой. Ядро представлено ароматической и/или гетероциклической группой и связано при помощи молекулы азота, кислорода или углерода с аминогруппой. Ядро определяет выраженность антигистаминной активности и некоторые из свойств вещества. Зная его состав, можно предсказать силу препарата и его эффекты: например, способность проникать через гематоэнцефалический барьер [3].

Согласно одной из наиболее популярных классификаций, антигистаминные препараты по времени создания подразделяют на препараты 1-го и 2-го поколения. Препараты 1-го поколения принято также называть седативными (по доминирующему побочному эффекту) в отличие от неседативных препаратов 2-го поколения (рис.)

Рис. Современные антигистаминные препараты



Антигистаминные препараты 1-го поколения никогда не проходили адекватных клинических исследований у детей, но при этом широко назначаются в этой возрастной группе. Они лишь на 30% блокируют H1-рецепторы, поэтому для достижения нужного антигистаминного эффекта требуется назначение больших доз лекарства. Эти препараты обладают выраженным седативным эффектом, так как из-за высокой липофильности они легко проникают через гематоэнцефалический барьер и вызывают блокаду H1- и M-рецепторов центральной нервной системы: усиливается вялость и сонливость больных, ухудшается концентрация внимания, а длительное и регулярное применение может способствовать нарушениям когнитивных функций у детей. Кроме того, из-за M-холинолитического (атропиноподобного) действия эти препараты не рекомендуется назначать детям при бронхиальной астме и аллергическом рините. По данным токсикологических служб США, антигистаминные препараты 1-го поколения в 8,3% случаев являются причиной смерти в результате отравления от передозировки среди взрослых. Отдельные исследования свидетельствуют, что димедрол и другие препараты 1-го поколения (декстрометорфан, доксиламин, хлорфенирамин и др.), распространенные в США, были обнаружены у детей, преимущественно до 12 лет, умерших от различных причин, возможно связанных с передозировкой антигистаминных препаратов 1-го поколения [1, 4].

Антигистаминные препараты 2-го поколения хорошо изучены, проведены многочисленные клинические исследования у детей, подтверждающие их эффективность и безопасность. Препараты имеют высокую специфичность к H1-рецепторам, не обладают M-холинолитическим действием. Их достоинство заключается в отсутствии седативного эффекта и влияния на когнитивные функции, а также в возможности длительного применения. Это препараты выбора при лечении аллергических заболеваний. Существенное отличие антигистаминных препаратов 2-го поколения — наличие у них не только избирательно H1-блокирующего действия, но и противовоспалительного эффекта [1, 2, 5, 6].

Среди антигистаминных препаратов 2-го поколения одним из самых часто назначаемых в педиатрической практике является цетиризин, созданный в 1987 г. Оригинальный препарат цетиризина — Зиртек (USB, Бельгия). В отличие от дженериков он не содержит красителей в оболочке таблеток и кукурузный крахмал в качестве наполнителя (можно применять при аллергии к злаковым). Срок хранения оригинального препарата 5 лет, а его дженериков — не более 2–3 лет.

Характеристики фармакокинетики и фармакодинамики препарата определяют его эффективность и частично безопасность, поэтому могут отличаться в зависимости от возрастной группы.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЦЕТИРИЗИНА

Цетиризин ([2-[4-[(4-хлорфенил)фенилметил]-1-пиперазинил]этокси] уксусная кислота) — карбоксилированный метаболит гидроксизина (представителя 1-го поколения пиперазиновых антигистаминных препаратов) — существует в виде цвиттериона (биполярного иона), что частично объясняет его ограниченную биотрансформацию, низкую или умеренную липофиль-

ность и вследствие этого ограниченную способность проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать действие на центральные гистаминовые рецепторы. Именно поэтому цетиризин оказывает меньшее нежелательное побочное действие, заключающееся в седативном эффекте, в сравнении с антигистаминными препаратами 1-го поколения, в том числе гидроксизин. Это высокоселективный антагонист H1-рецепторов с очень низкой аффинностью к рецепторам других типов, таким как серотониновые (5-HT₂), допаминовые (D₂), M-холинорецепторы и α 1-адренорецепторы, следовательно, он не имеет побочных эффектов, связанных с взаимодействием с указанными типами рецепторов и имеющихся у H1-антигистаминных препаратов 1-го поколения. Цетиризин — один из немногих антигистаминных препаратов, которые выводятся из организма с мочой, не подвергаясь метаболизму системой цитохромов P-450 печени, имеет низкий потенциал взаимодействия с другими лекарственными средствами [7].

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Цетиризин — длительно действующий препарат с быстрым началом действия. Терапевтический эффект цетиризина проявляется уже после однократного приема разовой дозы (через 20 мин — у 50%, через 1 ч — у 95% пациентов) и сохраняется в течение 24 ч. У детей в возрасте от 5 до 12 лет при однократном приеме внутрь цетиризина в дозах 5 или 10 мг пиковые концентрации в плазме крови достигали 427 и 978 мкг/л, соответственно. Период полувыведения препарата из крови не зависел от принятой дозы и составлял 7 ч. До 40% препарата выводилось в неизменном виде с мочой в течение 24 ч. В более раннем возрасте (2–4 года) период полувыведения цетиризина после однократного приема в дозе 5 мг (0,3 мг/кг массы тела) соответствовал 4,9 ч, а у новорожденных — 2,4 ч. И хотя эти значения у детей несколько короче, чем у взрослых, различия не так существенны, потому не требуется изменять частоту приема препарата [8].

Цетиризин остается эталоном противогистаминного и противоаллергического действия, используемым для сравнения при разработке новейших антигистаминных и противоаллергических средств. Характеристика противогистаминной активности, имеющей клиническое значение, базируется на способности антигистаминных препаратов снимать периферические эффекты гистамина именно в тех тканях, которые преимущественно вовлекаются в патологический процесс [8]. Противогистаминное действие цетиризина развивается быстро. Однократный прием препарата в дозе 10 мг тормозит гистамининдуцированную волдырно-гиперемическую реакцию на коже так же эффективно, как лоратадин, и более эффективно, чем фексофенадин в терапевтических дозах [9, 10]. Противогистаминное действие цетиризина продемонстрировано и на других тканях, вовлекаемых в аллергические реакции. Прием цетиризина в дозе 10 мг 2 раза в день подавлял вызванную гистамином реакцию слизистой оболочки носа в виде чихания и заложенности как у практически здоровых доноров, так и у больных аллергией. Цетиризин обеспечивал также зависимое от дозы (5, 10 и 20 мг) торможение вызванного гистамином бронхоспазма у практически здоровых лиц [8].

Клинические исследования, проведенные у детей, показали, что цетиризин обладает также противовоспалительной активностью — он уменьшает продукцию лейкотриенов *in vitro* [7, 11]. Эффект снижения уровня лейкотриенов при этом обусловлен уменьшением перемещения лейкотриенпродуцирующих клеток (эозинофилов, базофилов и макрофагов) к месту аллергического ответа [12]. Цетиризин снижает продукцию оксида азота (NO), а также угнетает экспрессию на эпителиальных клетках молекулы межклеточной адгезии (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1), уменьшает формирование воспалительного клеточного инфильтрата. Также препарат индуцирует переключение баланса Th1/Th2 в сторону Th1-ответа. У детей с аллергическим ринитом и повышенной чувствительностью к клещу домашней пыли стандартный курс лечения цетиризином (в течение 28 дней) приводил к перестройке способности мононуклеарных клеток периферической крови продуцировать цитокины в ответ на стимуляцию *in vitro* аллергеном клеща. После курса лечения отмечено усиление продукции интерлейкина (IL) 10 и интерферона- γ . Продукция IL 4 при этом не менялась, но отношение интерферон- γ /IL 4 увеличивалось, что соответствовало смещению цитокинового профиля Th1/Th2 в сторону Th1-ответа и перестройке типа иммунного ответа. Однако, клиническое значение этого явления даже в случае его подтверждения оценить трудно [7, 8, 13, 14]. Таким образом, противоаллергическое действие цетиризина является комплексным: блокирующий эффект по отношению к периферическим H1-рецепторам, уменьшение чувствительности ткани к другим посредникам немедленной фазы аллергической реакции, торможение процесса вовлечения эозинофилов и других клеток, что распространяет фармакологическое действие цетиризина как на раннюю, так и позднюю фазы аллергического ответа [8].

БЕЗОПАСНОСТЬ, ПЕРЕНОСИМОСТЬ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Особенно важным для педиатрической практики является высокая безопасность этого препарата, доказанная в многочисленных клинических исследованиях. В плацебоконтролируемых исследованиях у детей в возрасте 6 мес — 11 лет цетиризин в дозе 2,5–10 мг/сут хорошо переносился [15], при этом наиболее часто репортируемыми нежелательными явлениями были головная боль (11–14%), фарингит (3–6%), усиление кашля (3–4%), сонливость (2–4%), боль в животе (4–6%). У детей в возрасте 2–11 лет, получавших цетиризин, нежелательные явления отмечались чаще, чем в группе плацебо. У младенцев 6–24 мес профиль переносимости цетиризина не отличался от плацебо. Случаи сонливости в плацебоконтролируемых исследованиях у подростков и детей в возрасте 2–11 лет зависели от дозы препарата. У младенцев 6–24 мес случаи сонливости не отличались в группах цетиризина и плацебо. Сонливость у подростков, получавших цетиризин, была значительно меньше, чем в группе, получавших гидроксизин, и практически не отличалась от других антигистаминных препаратов 2-го поколения. Тем не менее его седативный эффект был более значимым, чем у фексофенадина в некоторых клинических исследованиях, и у лоратадина или фексофенадина в постмаркетинговых исследованиях [7]. По данным Управления по санитарному надзору за каче-

ством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), цетиризин вызывает сонливость в 1,9–4,2% случаев, что свидетельствует об очень слабой степени проникновения через гематоэнцефалический барьер. В международном наблюдательном исследовании (OSCAR) у детей 2–12 лет с аллергическим ринитом оценивалась удовлетворенность пациентов и врачей эффективностью и переносимостью различных антигистаминных препаратов. Из антигистаминных препаратов 2-го поколения сообщения о сонливости чаще всего поступали из группы цетиризина [16].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 600 детей с atopическим дерматитом в возрасте 12–24 мес применение цетиризина в течение 18 мес в дозе 0,25 мг/кг 2 раза в день не влияло на поведение и когнитивные функции как во время исследования, так и во время периода наблюдения [17].

В масштабном многоцентровом исследовании Early Treatment of the Atopic Child (ETAC) оценивалась длительная безопасность цетиризина в форме капель 10 мг/мл у детей в возрасте 12–24 мес в течение 18-месячного периода лечения и 18-месячного периода наблюдения. Дозы цетиризина, назначаемые в исследовании, варьировали от 4 мг у ребенка весом 7,5 кг до 11 мг у ребенка весом 24,5 кг. Частота нежелательных явлений не отличалась от группы плацебо, отсутствовала тахифилаксия [18]. Кроме того, у цетиризина нет кардиотоксического эффекта, он не удлиняет интервалы QT и QT (с) [18–20]. Зиртек — единственный препарат 2-го поколения, который разрешен к применению в Российской Федерации с возраста 6 мес, в то время как минимальный возраст для применения других антигистаминных препаратов 2-го поколения составляет 2 года и старше. Важным для педиатрической практики является наличие у препарата уникальной детской формы (капли), которая в отличие от сиропов не содержит сахара и ароматизаторов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Дети от 6 до 12 мес: 2,5 мг (5 капель) 1 раз в день. Дети от 1 года до 2 лет: 2,5 мг (5 капель) до 2 раз в день. Дети от 2 до 6 лет: 2,5 мг (5 капель) 2 раза в день, или 5 мг (10 капель) 1 раз в день.

Взрослые и дети старше 6 лет: суточная доза 10 мг (1 таблетка, или 20 капель). Взрослым: 10 мг 1 раз в день; детям: по 5 мг 2 раза в день, или 10 мг однократно. Иногда начальная доза 5 мг может быть достаточна для достижения терапевтического эффекта.

Больным с почечной недостаточностью доза уменьшается в зависимости от клиренса креатинина: при показателе 30–49 мл/мин — 5 мг 1 раз в день; при 10–29 мл/мин — 5 мг через день.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Терапевтическая эффективность цетиризина оценивалась в клинических исследованиях у пациентов с различными аллергическими болезнями.

Аллергический ринит (АР) — IgE-обусловленное воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, проявляющееся комплексом симптомов в виде чихания, зуда, ринореи и заложенности носа. При сезонном АР симптоматика возникает во время цветения растений (деревьев и трав), выделяющих причинные аллергены.

Персистирующий АР обычно развивается при сенсibilизации к бытовым аллергенам (клещи домашней пыли, тараканы, перхоть животных). Системные антигистаминные препараты 2-го поколения, не обладающие седативным эффектом и не взаимодействующие с цитохромом Р-450, рекомендуются для лечения аллергического ринита и конъюнктивита у детей и взрослых. Антигистаминные препараты 2-го поколения служат базовой терапией АР вне зависимости от степени его тяжести. Это связано с тем, что АР является системным заболеванием, которое часто ассоциируется с другими проявлениями аллергии — бронхиальной астмой/гиперреактивностью бронхов, крапивницей, атопическим дерматитом. Кроме того, в клинических исследованиях показано, что при средне-тяжелой и тяжелой формах заболевания монотерапия интраназальными глюкокортикостероидами не всегда достаточно эффективна (в дополнительном назначении антигистаминных препаратов нуждается более 50% пациентов). Комбинированная терапия антигистаминными препаратами 2-го поколения и ингаляционными кортикостероидами способствует достижению эффекта при использовании низких доз стероидов [21, 22]. Антигистаминные препараты эффективны в отношении симптомов аллергического ринита, связанных с действием гистамина, таких как зуд, чихание, ринорея, глазные симптомы, но менее эффективны в отношении назальной обструкции [1, 23, 24].

У детей 2–6 [25], 6–11 [26, 27] или 6–12 [28] лет с сезонным аллергическим ринитом эффективность цетиризина в дозе 5–10 мг/сут оценивалась в нескольких рандомизированных двойных слепых мультицентровых исследованиях в параллельных группах на протяжении 2–4 нед. Цетиризин был значительно эффективнее плацебо [25–28] и лоратадина [27] в отношении уменьшения симптомов сезонного аллергического ринита. Существуют доказательные данные, что продолжительная терапия цетиризином позволяет достичь более эффективного контроля над воспалением и клиническими симптомами у пациентов с аллергическим ринитом по сравнению с терапией «по требованию» [28, 29]. Ciprandi и соавт. [30] продемонстрировали, что у детей, получавших цетиризин по 5 мг/сут в течение 4 нед в период цветения, достоверное уменьшение клинических симптомов сопровождалось снижением экспрессии ICAM-1 на эпителиальных клетках ($p < 0,05$), растворимого ICAM-1 ($p < 0,05$) и зозинофильного катионного белка ($p < 0,05$) в назальном лаваже по сравнению с плацебо. Более того, отмечалась достоверная корреляция между уменьшением симптомов, клеточной инфильтрацией и экспрессией ICAM-1. В другом исследовании о влиянии терапии цетиризином в дозе 5 мг/сут в течение 2 нед на воспаление слизистой оболочки носа у детей с персистирующим аллергическим ринитом отмечалось достоверное снижение уровня IL 4 ($p < 0,01$), IL 8 ($p = 0,01$), экспрессии ICAM-1 на эпителиальных клетках ($p < 0,02$) по сравнению с плацебо [31, 32]. При назначении цетиризина улучшался показатель качества жизни HR-QOL, оцененный по опроснику PRQLQ у детей 6–11 лет с сезонным аллергическим ринитом, что коррелировало с улучшением общего индекса симптомов [33].

В больших рандомизированных исследованиях у детей с персистирующим аллергическим ринитом в возрасте 2–14 лет цетиризин в дозе 2,5–10 мг/сут демонстриро-

вал значительно большую эффективность по сравнению с плацебо в отношении уменьшения общего индекса симптомов (TSS) от начала исследования [34], а также по данным глобальной оценки эффективности исследователями [34–37]. Глобальная оценка эффективности исследователями была одинаковой у цетиризина и лоратадина, которые применялись в дозировке 0,2 мг/кг в сут в течение 4 нед [38], однако, по данным ежедневной оценки пациентов, такие симптомы, как ринорея, чихание, заложенность носа и назальный зуд, более эффективно купировались на фоне приема цетиризина ($p < 0,001$) [38]. Цетиризин в дозе 0,15 мг/кг 1 раз в день был эффективен в отношении кашля, связанного с аллергическим ринитом, в 4-недельном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании в параллельных группах у 20 детей в возрасте 6–15 лет. Частота и интенсивность кашля достоверно уменьшились в группе пациентов, получавших цетиризин, по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). Изменений показателей функции внешнего дыхания (PEF и FEV1) не отмечалось [30].

Атопический дерматит — хроническое аллергическое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся зудом, возрастной морфологией высыпаний и стадийностью. Среди аллергических болезней атопический дерматит — самое раннее и частое проявление атопии; обнаруживается у 80–85% детей раннего возраста с аллергией. Антигистаминные препараты должны применяться при атопическом дерматите как средство борьбы с зудом — одним из патогенетических механизмов, поддерживающих воспаление [1]. Плацебоконтролируемые исследования в отношении противозудного эффекта оральных антигистаминных препаратов показали противоречивые результаты: в некоторых из них эффект не отличался от плацебо, в других продемонстрировано хорошее противозудное действие [39–41].

Согласно отчету EAACI/AAAAI/PRACTALL, основной эффект антигистаминов при атопическом дерматите связан с их седативным свойством, в связи с чем более современные препараты данной группы (с минимальным седативным эффектом) обладают низкой клинической результативностью [42].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании ETAC применяли препарат Зиртек в дозе 0,25 мг/кг 2 раза в день в течение 18 мес у 817 младенцев с атопическим дерматитом в возрасте 12–24 мес. Тяжесть симптомов атопического дерматита одинаково уменьшилась к концу исследования в группе пациентов, получавших цетиризин (индекс SCORAD уменьшился с 24,9 до 15,2; $p < 0,001$), и в группе плацебо (с 25,1 до 15,7; $p < 0,001$). Использование цетиризина позволяло больным с атопическим дерматитом уменьшить потребность в наружных кортикостероидах. Слабые топические кортикостероиды (класс 1) применялись одинаковое количество дней в группе плацебо и у пациентов, получавших цетиризин (21 и 25% дней, соответственно). Однако, кортикостероиды среднего и сильного класса применялись реже в группе цетиризина по сравнению с группой плацебо (19 и 25% дней, соответственно; $p = 0,067$). Кортикостероидсберегающий эффект был значительно больше у младенцев из подгруппы с более тяжелым течением атопического дерматита в начале исследования (индекс SCORAD ≥ 25 ; 26 и 35% дней,

соответственно; $p = 0,014$) [43]. Похожие результаты были получены в 8-недельном плацебоконтролируемом исследовании у 22 пациентов в возрасте 6–12 лет, которые получали цетиризин в дозе 5 или 10 мг 1 раз в день. Сопутствующая терапия требовалась значительно реже в группе цетиризина по сравнению с группой плацебо (18 и 82%, соответственно; $p < 0,01$) [44]. Полученные в исследовании ETAC результаты и дальнейшее наблюдение в течение 6 мес свидетельствовали о снижении на 40–50% риска прогрессирования atopического марша (последующего развития бронхиальной астмы) у детей с аллергией к пыльце трав и клещам домашней пыли. В течение всего длительного периода лечения цетиризином (дети от 1 до 2 лет в суточной дозе 0,25 мг/кг массы тела дважды в день) не было отмечено негативных эффектов на поведенческие и психомоторные функции. Последующие публикации поставили под сомнение выводы ETAC в связи с разнородностью групп, поэтому было проведено новое клиническое исследование (EPAAC), в котором применяли препарат левоцетиризин (Ксизал) у 510 детей младшего возраста с atopическим дерматитом; время наблюдения 18 мес. Левоцетиризин продемонстрировал способность предупредить возникновение крапивницы у детей с atopическим дерматитом [1]. Цетиризин также был эффективен у младенцев в возрасте 12–24 мес для предупреждения симптомов острой крапивницы. Исследование пока-

зало, что острая крапивница случалась значительно реже у детей, получавших цетиризин по 0,25 мг/кг 2 раза в день, по сравнению с теми, кто получал плацебо в течение 18-месячного периода лечения (6 и 16%, соответственно; $p < 0,001$) [45]. В течение 6-месячного периода наблюдения после отмены терапии различий по частоте возникновения острой крапивницы между группами не отмечалось. Результаты двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования у детей с сенсibilизацией к клещам домашней пыли показали, что длительная терапия (3 года) с использованием цетиризина в суточных дозировках при однократном приеме может снизить риск расширения спектра сенсibilизации у детей с моновалентной аллергией [46].

Таким образом, фармакологические характеристики цетиризина, такие как быстрое начало и продолжительность действия, высокая специфичность к H1-рецепторам, воздействие не только на раннюю, но и позднюю фазу аллергической реакции немедленного типа, эффективность, безопасность и возможность длительного применения, подтвержденные в многочисленных клинических исследованиях, а также наличие удобной капельной формы, разрешенной для приема младенцам с 6 мес, делают его подходящим препаратом для лечения и профилактики различных аллергических заболеваний у детей.

Хорошо расти большими без симптомов аллергии!

в рекомендациях педиатров при аллергии №1

с 6 месяцев**

2–9 лет

старше 10 лет

Цетиризин
Зиртек®

Производится в Швейцарии*

БЫСТРОЕ СНЯТИЕ СИМПТОМОВ АЛЛЕРГИИ:****

- ✓ аллергические высыпания
- ✓ покраснения кожи
- ✓ зуд
- ✓ заложенность носа
- ✓ чихание
- ✓ покраснение глаз

zirtek.ru

Зиртек® — препарат от симптомов аллергии

не повреждает слизистые и раздражает слизистую



* Зиртек® таблетки — производитель и держатель РУ Швейцария, Зиртек® капли — производитель Италия, держатель РУ Швейцария.
 ** Suvovate Comcon Healthcare Prilindex, Россия, Апрель 2013.
 *** Зиртек® капли.
 **** Инструкция по применению препарата Зиртек®: «Эффект после приема цетиризина в однократной дозе 10 мг развивается через 20 минут у 50 % пациентов и через 60 минут у 95% пациентов и продолжается более 24 часов.»

Регистрационный номер: П № 014186/01 — таблетки, покрытые пленочной оболочкой; П № 011930/01 — капли для приема внутрь. Показания: лечение симптомов круглогодичного (персистирующего) и сезонного (интермиттирующего) аллергического ринита и аллергического конъюнктивита: зуд, чихание, заложенность носа, ринорея, слезотечение, гиперемия конъюнктивы; поллиноз (сенная лихорадка); крапивница; другие аллергические дерматозы, в том числе atopический дерматит, сопровождающиеся зудом и высыпаниями. Противопоказания: повышенная чувствительность к цетиризину, гидроксизину или производным пиперазина, а также другим компонентам препарата; терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина < 10 мл/мин); детский возраст до 6-ти лет (ввиду ограниченности данных по эффективности и безопасности лекарственного средства); беременность, период лактации; для таблеток — детский возраст до 6-ти лет. Способ применения и дозы: дети от 6-ти до 12-ти месяцев: 2,5 мг (5 капель) 1 раз в день; от года до 2-х лет: 2,5 мг (5 капель) до 2-х раз в день; от 2-х до 6-ти лет: 2,5 мг (5 капель) 2 раза в день или 5 мг (10 капель) 1 раз в день; старше 6-ти лет: начальная доза 5 мг 1 раз в день (10 капель), при необходимости можно увеличить дозу до 10 мг (20 капель) 1 раз в день, 10 мг (1 таблетка) 1 раз в день.

Реклама

СЗ-PRM-032578-062014



000 ЮСБ Фарма: Москва, 105082, Переведеновский пер., д. 13, стр. 21
 Тел.: +7 (495) 644 3322.
 Факс: +7 (495) 644 3329
 E-mail: medinfo.rus@ucb.com

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей — от теории к практике. Москва. 2010. 668 с.
2. Вишнёва Е.А., Алексеева А.А., Геворкян А.К. Применение дезлоратадина при аллергическом рините и сопутствующей бронхиальной астме у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2008; 5 (2): 33–37.
3. Полосьянц О.Б., Силина Е.Г., Намазова Л.С. Антигистаминные препараты: от димедрола к телфасту. *Лечащий врач*. 2001; 3.
4. Намазова-Баранова Л.С. Смертность от антигистаминных препаратов первого поколения. Позиция регуляторных органов. Позиция врача-педиатра. *Педиатрическая фармакология*. 2009; 3: 52.
5. Аллергология и иммунология. Под общей редакцией А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. Москва. 2008–2009. С. 75.
6. Вишнёва Е.А. Неседативные антигистаминные препараты при аллергических болезнях у детей. Дезлоратадин. *Педиатрическая фармакология*. 2009; 6 (1): 70–74.
7. Monique P. Curran, Lesley J. Scott, Caroline M. Perry. Cetirizine A. Review of its Use in Allergic Disorders. *Drugs*. 2004; 64 (5): 523–561.
8. Гушин И.С. Цетиризин — эталон H1-антигистаминного средства. *www.health-medic.com*. 2009; 5 (61): 60–70.
9. Simons F.E., Johnston L., Simons K.J. Clinical pharmacology of the H1-receptor antagonists cetirizine and loratadine in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000 May; 11 (2): 116–9.
10. Simons F.E., Semus M., Goritz S.S., Simons K.J. H1-antihistaminic activity of cetirizine and fexofenadine in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003 Jun; 14 (3): 207–11.
11. Koller M., Hilger R.A., Rihoux J.P. et al. Cetirizine exerts anti-inflammatory effects on human neutrophils. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996 May; 110 (1): 52–6.
12. Кондюрина Е.Г., Ёлкина Т.Н., Грибанова О.А. Цетиризин в практике педиатра. *Русский медицинский журнал*. 2013; 2: 63–65.
13. Di Gioacchino M., Verna N., Cavallucci E. et al. Steroid and antihistamines modulate RANTES release in cultured peripheral blood mononuclear cells of atopic patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2002 Jan; 15 (1): 27–34.
14. Dobashi K., Iizuka K., Houjou S. et al. Effect of cetirizine on antigen-induced tracheal contraction of passively sensitized guinea pigs. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996 Oct; 77 (4): 310–8.
15. Pfizer Inc. Zyrtec (cetirizine hydrochloride): tablets and syrup. For oral use [US prescribing information]. New York: Pfizer Inc. 2003.
16. Ferrer M.1., Morais-Almeida M., Guizova M., Khanferyan R. Evaluation of treatment satisfaction in children with allergic disease treated with an antihistamine: an international, non-interventional, retrospective study. *Clin Drug Investig*. 2010; 30 (1): 15–34.
17. Stevenson J., Cornah D., Evrard P. et al. Long-term evaluation of the impact of the H1-receptor antagonist cetirizine on the behavioral, cognitive, and psychomotor development of very young children with atopic dermatitis. *Pediatr Res*. 2002 Aug; 52 (2): 251–7.
18. Simons F.E. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis: ETAC Study Group. Early Treatment of the Atopic Child. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Aug; 104 (2 Pt. 1): 433–40.
19. Winder J.A., Noonan M.J., Lumry W.R. et al. Absence of QT (c) prolongation with cetirizine in children aged 6 to 11 years. *Pediatr Asthma Allergy Immunology*. 1996; 10 (4): 181–90.
20. Simons F.E., Silas P., Portnoy J.M. et al. Safety of cetirizine in infants 6 to 11 months of age: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Jun; 111 (6): 1244–8.
21. Bousquet J. et al. *Allergy*. 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.
22. Левин Ю.Г. и соавт. Аллергический ринит: современные подходы к терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2010; 9 (6): 45–51.
23. Allegra L., Paupe J., Wieseman H.G. et al. Cetirizine for seasonal allergic rhinitis in children aged 2–6 years. A double-blind comparison with placebo. *Pediatr Allergy Immunol*. 1993; 4 (3): 157–61.
24. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Вознесенская Н.И., Томилова А.Ю., Мурадова О.И., Селимзянова Л.Р., Промылова Е.А. Современные принципы терапии аллергического ринита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (1): 6–14.
25. Pearlman D.S., Lumry W.R., Winder J.A. et al. Once-daily cetirizine effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in children aged 6 to 11 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Pediatr (Phila)*. 1997 Apr; 36 (4): 209–15.
26. Ratner P., Gillman S., LaForce C. et al. A randomized, double blind, parallel group, placebo controlled, multicenter study of the efficacy and safety of Zyrtec (cetirizine HCL) syrup vs. Claritin (loratadine) syrup vs. placebo in the treatment of children with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003 Jan; 90 (1): 121–2.
27. Masi M., Candiani R., van de Venne H. A placebo-controlled trial of cetirizine in seasonal allergic rhino-conjunctivitis in children aged 6 to 12 years. *Pediatr Allergy Immunol*. 1993; 4 (Suppl. 4): 47–52.
28. Ciprandi G., Passalacqua G., Mincarini M. et al. Continuous versus on demand treatment with cetirizine for allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997; 79: 507–511.
29. Lauriello M., Muzi P., Di Rienzo L. et al. A two year course of specific immunotherapy or of continuous antihistamine treatment reverses eosinophilic inflammation in severe persistent allergic rhinitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2005; 25: 284–291.
30. Ciprandi G., Tosca M., Ricca V. et al. Cetirizine treatment of rhinitis in children with pollen allergy: evidence of its antiallergic activity. *Clin Exp Allergy*. 1997; 27: 1160–1166.
31. Ciprandi G., Tosca M.A., Milanese M. et al. Cetirizine reduces cytokines and inflammatory cells in children with perennial allergic rhinitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2004; 36: 237–240.
32. Fasce L., Ciprandi G., Pronzato C. et al. Cetirizine reduces ICAM-1 on epithelial cells during nasal minimal persistent inflammation in asymptomatic children with mite-allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996; 109: 272–276.
33. Gillman S.A., Blatter M., Condemi J.J. et al. The health-related quality of life effects of once-daily cetirizine HCl syrup in children with seasonal allergic rhinitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002 Nov–Dec; 41 (9): 687–96.
34. Lai D.S., Lue K.H., Hsieh J.C. et al. The comparison of the efficacy and safety of cetirizine, oxatomide, ketotifen, and a placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 Dec; 89 (6): 589–98.
35. Baelde Y., Dupont P. Cetirizine in children with chronic allergic rhinitis. A multicentre double-blind study of two doses of cetirizine and placebo. *Drug Invest*. 1992; 4 (6): 466–72.
36. De Benedictis F.M., Foreza N., Armenio L. et al. Efficacy and safety of cetirizine and oxatomide in young children with perennial allergic rhinitis: a 10 day, multicenter, double-blinded, randomized, parallel-group study. *Pediatr Asthma Allergy Immunol*. 1997; 11 (2): 119–28.
37. Jobst S., van den Wijngaert W., Schubert A. et al. Assessment of the efficacy and safety of three dose levels of cetirizine given once daily in children with perennial allergic rhinitis. *Allergy*. 1994 Sep; 49 (8): 598–604.
38. Sienna-Monge J.J., Gazca-Aguilar A., Del Rio-Navarro B. Double-blind comparison of cetirizine and loratadine in children ages 2 to 6 years with perennial allergic rhinitis. *Am J Ther*. 1999 May; 6 (3): 149–55.
39. Klein P.A., Clark R.A.F. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1999; 135: 1522–5.
40. Wahlgren C.F., Hagermark O., Bergstrom R. The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. *Br J Derm*. 1990; 122: 545–51.
41. Hannuksela M., Kalimo K., Lammintausta K., Turjanmaa K., Vajionen E., Coulie P.J. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy*. 1993; 70: 127–33.
42. Намазова-Баранова Л.С., Куличенко Т.В., Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Новик Г.А., Петровский Ф.И., Вишнёва Е.А., Алексеева А.А. Атопический дерматит: руководство для врачей. Болезни детского возраста от А до Я. Москва: ПедиатрЪ. 2014. С. 40.
43. Diepgen T.L. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002 Aug; 13 (4): 278–86.
44. La Rosa M., Ranno C., Musarra I. et al. Double-blind study of cetirizine in atopic eczema in children. *Ann Allergy*. 1994 Aug; 73 (2): 117–22.
45. Simons F.E. Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Apr; 107 (4): 703–6.
46. Ciprandi G., Frati F., Marcucci F., Sensi L., Milanese M., Tosca M.A. Long-term cetirizine treatment may reduce new sensitizations in allergic children: a pilot study. *Eur Ann Allergy Clin Immunology*. 2003 Jun; 35 (6): 208–11.