

УДК 616.248+616.211-002-08:615.218

Ю. Г. Антіпкін, Т. Р. Уманець, В. Ф. Лапшин, А. А. Наконечна, С. Ю. Матвєєва, О. І. Пустовалова
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Бронхіальна астма, поєднана з алергічним ринітом, у дітей: місце антигістамінних препаратів у лікуванні

Ключові слова: бронхіальна астма, алергічний риніт, лікування, левоцетиризин

Алергічна патологія — глобальна медико-соціальна проблема в усьому світі. Поширеність її зростає з кожним роком і за даними епідеміологічних міжнародних досліджень за останні роки набула пандемічних масштабів [1, 3–5]. Погрозливою залишається ситуація з захворюваністю на бронхіальну астму (БА) та алергічний риніт (АР) у дітей. Це дві найбільш часті коморбідні алергічні патології як серед дорослих, так і серед дітей [2]. За даними епідеміологічних досліджень за системою ISAAC поширеність БА серед дитячого населення коливається в межах 5–10 %, АР — до 40 % [3]. За даними офіційної статистики МОЗ України за 2013 рік поширеність БА у дітей становить 0,55 %, АР — 0,56 %. Це свідчить про проблему гіподіагностики даних захворювань у нашій країні.

Враховуючи, що у 80 % дітей з БА реєструється АР, а у 40 % з АР — формується БА, серед науковців всього світу обговорюється так звана «теорія єдиних дихальних шляхів», а АР вважається важливим фактором ризику формування БА [2, 6, 7]. Наявність супутнього АР у дітей суттєво впливає на тяжкість перебігу БА, рівень її контролю та значно погіршує якість життя хворих дітей [6, 7].

Враховуючи важливість у патогенезі ранньої фази алергічного запалення АР і БА такого спільного медіатора запалення, як гістамін, патогенетично обґрунтованим є застосування антигістамінних препаратів (АГП).

Згідно з існуючими національними та міжнародними рекомендаціями з лікування АР у дітей АГП нової генерації, до якої відноситься левоцетиризин, є препаратами першого вибору переважно при легкому перебігу та сезонному АР (полінозі) [3]. Слід зазначити, що неседативні

АГП не протипоказані за наявності БА у дітей з АР. Літературні дані свідчать, що АГП зменшують постнавантажувальний бронхоспазм, впливають на симптом кашлю у дітей з легким перебігом пилкової БА і сезонного АР. Крім того, враховуючи роль риновірусної інфекції в загостренні БА у дітей і властивість левоцетиризину гальмувати індуковану риновірусом експресію цитокинів, ICAM-1 і вірусну реплікацію в епітеліальних клітинах дихальних шляхів, призначення даного препарату може бути обґрунтованим для терапевтичного контролю вірус-індукованих загострень БА.

Левоцетиризин є селективним блокаторм H_1 -гістамінових рецепторів, активним енантімером цетиризину, конкурентним антагоністом гістаміну. Препарат впливає на гістамінозалежну стадію алергічних реакцій, зменшує проникність судин і міграцію еозинофілів, обмежує вивільнення медіаторів запалення, завдяки чому попереджує розвиток і значно полегшує перебіг алергічних реакцій, усуває ексудацію і свербіж. Левоцетиризин практично не чинить антихолінергічної та антисеротонінової дії, не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. В терапевтичних дозах майже не виявляє седативного ефекту.

Левоцетиризин як представник останнього покоління блокатормів H_1 -гістамінових рецепторів демонструє оптимальні фармакодинамічні та фармакокінетичні характеристики: після внутрішнього застосування одноразової дози ефект препарату розвивається через 15 хвилин і триває протягом 24 годин; швидко всмоктується при внутрішньому застосуванні, одночасне приймання їжі не знижує швидкість абсорбції; має високу



Алергію, наче лев, подолає ЦЕТРИЛЕВ!

Цетрилев – сильний проти симптомів алергії

Швидкість лева: початок дії через 12 хвилин*

Могутність лева: усуває різні прояви алергії

Пильність лева: попереджує алергічні реакції

Інформація для професійної діяльності медичних працівників. РП № UA/9079/01/01 від 25.11.13 №1009.

ЦЕТРИЛЕВ: левоцетиризин; 1 таблетка містить левоцетиризину дигідрохлориду 5 мг; **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину. Код АТС R06A E09. **Показання для застосування.** Симптоматичне лікування сезонного алергічного риніту (у тому числі цілорічного алергічного риніту) та хронічної ідіопатичної кропив'янки. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину. **Побічні ефекти.** З боку нервової системи: сонливість, головний біль, підвищена втомлюваність, слабкість, астенія, судороги, парестезія, запаморочення, вертиго, неприємність, тремор, дисгевзія. **Повна інформація про препарат міститься в інструкції до медичного застосування. Виробник.** ФДС ЛТД, Л-121-Б, Верна Індастріал Істейт, Салсет, Гоа – 403 722. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

* У 50 % хворих дія препарату розвивається через 12 хвилин після прийому одноразової дози, а у 95 % – через 0,5-1 годину.

©

бідоступність, низький потенціал лікарської взаємодії та відсутність впливу на когнітивне, психомоторне функціонування, роботу серцево-судинної системи, що розширює можливості його застосування в педіатричній практиці [1].

Незважаючи на існуючі дані щодо ефективності та безпеки застосування левоцетиризину в лікуванні АР у дітей, до теперішнього часу дослідження з вивчення ефективності та безпечності даного препарату у дітей з БА, поєднаною з АР, є поодинокими.

Мета дослідження — вивчення ефективності та безпеки застосування препарату Цетрилев у дітей з БА, поєднаною з АР.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням дослідників перебувало 60 дітей віком 6–14 років з БА, поєднаною з персистуючим алергічним ринітом.

Критерії включення пацієнтів у дослідження: наявність інформованої згоди на участь у дослідженні; діти відповідного віку з БА легкого перебігу; з симптомами персистуючого АР (сезонного або цілорічного); тривалістю БА і АР не менше 1 року; наявність симптомів АР за бальною міжнародною шкалою TSS ≥ 6 балів.

У клінічне дослідження не включали дітей, які мали: симптоми гострої респіраторної інфекції (ГРІ) протягом 4 тижнів до початку лікування та в період лікувального періоду; деформації носової перетинки, будь-які аномалії ЛОР-органів, аденоїдні вегетації 2–3-го ступеня (з порушенням носового дихання); клінічно значущу тяжку патологію, що може впливати на всмоктування, метаболізм і виведення препарату.

Всіх дітей методом рандомізації було розподілено на дві групи: основну (32 особи) та групу порівняння (29 осіб). Дітям основної групи на фоні базисної терапії призначали Цетрилев («Евро Лайфкер ЛТД») в режимі дозування 1 таблетка (5 мг) на добу протягом 4 тижнів. Діти групи порівняння отримували лише базисну терапію. Як базисну терапію БА легкого перебігу застосовували монтелукаст 5 мг ввечері 1 раз на добу.

Для оцінки клінічної ефективності та безпеки застосування Цетрилев було розроблено спеціальну карту, яку заповнювали на кожного хворого із зазначенням основних симптомів БА і АР, даних об'єктивного, лабораторного та інструментального обстеження з внесенням даних у динаміці захворювання на початку та після лікування.

Всім дітям ретельно збирали алергологічний анамнез за допомогою анкетування батьків, вивчали медичну документацію, проводили обов'язковий огляд у дитячого отоларинголога, за необхідності — консультації інших вузьких спеціалістів, враховували ефективність попереднього лікування.

Критерії ефективності проведеного лікування: динаміка основних клінічних симптомів АР (ринорея, закладеність носу, назальний свербіж, чхання, очні симптоми) та симптомів БА (денних, нічних, потреба у бронхолітиках), динаміка кількості еозинофілів клітинного складу мазка-відбитка зі слизової оболонки

носа, спірометричних показників та показників астма-контроль тесту (АСТ).

Клінічні симптоми АР були ранжовані залежно від інтенсивності прояву (відсутні — 0, легкі — 1, середньої тяжкості — 2, тяжкі — 3) з врахуванням загальної суми балів відповідно до міжнародної бальної оцінки TSS (Total Symptoms Score), а також із застосуванням візуальної аналогової шкали (VAS).

Мазок-відбиток зі слизової оболонки носа отримували шляхом забору слизу з нижнього носового ходу скляною паличкою, обгорнутою стерильним ватним тампоном. Отриманий слиз наносили на предметне скло, його висушували, забарвлювали за Романовським—Гімзе і підраховували відсоткове співвідношення клітинних елементів на 100 несквामозних клітин у полі зору за допомогою імерсійної мікроскопії.

Дослідження функції зовнішнього дихання проводили на комп'ютерному спірографі Micro Guark № 10603172 з визначенням загальноприйнятих статичних (легеневі об'єми) та функціональних показників легеневої вентиляції: життєва ємність легень (ЖЄЛ), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШВ) та ін. Показник ОФВ₁/ФЖЄЛ як спірометричний критерій ефективності лікування оцінено в динаміці лікування.

Рівень контролюваності БА реєстрували за допомогою адаптованого міжнародного опитувальника АСТ тесту.

Для оцінки безпеки застосування препарату Цетрилев автори враховували всі небажані явища, дані 12-канальної ЕКГ, а також контроль лабораторних досліджень (гемограми, біохімічних показників крові).

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері з використанням програм «IBM SPSS Statistics 19.0», «Microsoft Office Excel 2010». Описову статистику подавали у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення — $M \pm SD$. Для визначення зміни параметру від вихідного застосовували ANOVA тест. За нормального розподілу показників для порівняння середніх значень у непов'язаних групах застосовували критерій Стьюдента. Якщо параметр мав ненормальний розподіл, порівняння проводили за тестом Манна—Уїтні—Вілкоксона.

Результати та їх обговорення

Серед обстежених дітей переважали діти молодшого шкільного віку (71,6 %), чоловічої статі (61,7 %). Середній вік досліджуваних становив $8,5 \pm 2,5$ року. Згідно з анамнестичними даними у 2/3 обстежених дітей БА, поєднана з АР, формувалася за «варіантом алергічного маршу», коли початком прогресування алергічного процесу була топічний дерматит та/або АР. Формування БА у дітей з АР характеризувалося початком симптомів АР в $(2,5 \pm 0,5)$ року, першими проявами БА в $(4,2 \pm 0,1)$ року та віком діагностики БА в $(5,0 \pm 0,1)$ року. АР при цьому мав ознаки персистуючого (переважно цілорічного АР — у 75,0 % дітей).

Встановлено, що особливостями регіонального спектра причинно-значущих алергенів для обстежених дітей з БА, поєднаною з АР, які мешкають в м. Києві та Київській області, була полісенсibilізація пилом алергенів дерев в поєднанні з побутовою алергією (71,6 % дітей).

В ході проведених досліджень доведено, що включення препарату Цетрилев у терапію дітей з БА, поєднаною з АР, мало позитивний терапевтичний ефект на симптоми як риніту, так і БА. В таблиці 1 представлено динаміку клінічної симптоматики обстежених дітей на фоні лікування.

Як видно з представлених даних, у дітей основної групи, які отримували комбіновану терапію із включенням АГП Цетрилев, відмічалася вірогідна регресія симптомів АР, що підтверджувалося зменшенням кількості балів за обома шкалами. У дітей групи порівняння від-

мічена лише тенденція до зменшення симптомів риніту переважно за рахунок такого симптому, як закладеність носу, і збереження інших симптомів, зокрема чхання і помірної ринореї. Збереження симптому кашлю у дітей групи порівняння було пов'язане з постназальним стіканням назального слизу, особливо в нічний час і вранці, що впливало на показники денних та нічних симптомів БА.

Відповідно до позитивної клінічної динаміки відбувалося суттєве покращення спірометричних даних в обох групах, але більш виражене у дітей основної групи (табл. 2).

Так, у дітей основної групи реєструвалося вірогідне покращення показника ОФВ₁ % ЖЄЛ та суттєвий приріст показника пікфлоуметрії, що клінічно супроводжувалося ефективним контролем БА. При досягненні контролю над симптомами БА в обох групах вищі показники

Динаміка клінічних симптомів у обстежених дітей на фоні лікування, M ± SD			Таблиця 1
Показник	Основна група (n = 32)	Порівняльна група (n = 28)	
Денні симптоми БА: - до лікування - після 4 тижнів	5,4 ± 3,2 1,7 ± 1,4*	5,5 ± 3,7 2,5 ± 2,4*,**	
Нічні симптоми БА: - до лікування - після 4 тижнів	1,8 ± 1,2 0,7 ± 0,4*	1,9 ± 1,1 1,8 ± 0,4**	
Потреба у сальбутамолі, кількість вдихів: - до лікування - після 4 тижнів	1,5 ± 3,5 0,2 ± 0,5*	1,5 ± 3,1 1,1 ± 2,4**	
Симптоми АР за а) шкалою TSS: - до лікування - після 4 тижнів	8,75 ± 2,01 2,50 ± 1,05*	8,50 ± 1,90 5,50 ± 1,65**	
б) шкалою VAS: - до лікування - після лікування	6,50 ± 1,05 0,50 ± 0,05*	5,80 ± 1,00 4,50 ± 0,50**	
Примітки: * – різниця між показниками дітей груп спостереження до і після лікування за критерієм Вілкоксона вірогідна (p < 0,05); ** – різниця між показниками дітей основної та групи порівняння за критерієм Вілкоксона вірогідна (p < 0,05).			

Динаміка показників ФЗД у обстежених дітей на фоні лікування					Таблиця 2
Спірометричний показник, % від належного	Основна група (n = 32)		Порівняльна група (n = 28)		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
ФЖЄЛ	88,1 ± 1,1	120,6 ± 1,5	87,9 ± 1,2	107,8 ± 1,2	
ОФВ ₁	86,2 ± 1,7	110,5 ± 1,6	85,9 ± 1,5	101,4 ± 1,3	
ОФВ ₁ % ЖЄЛ	87,4 ± 1,4	110,9 ± 1,5**	86,5 ± 1,3	98,8 ± 1,3	
Показник пікфлоуметрії, л/хв	198,0 ± 73,0	250,0 ± 70,0*,**	196,0 ± 75,0	208,0 ± 72,0*	
Примітки: * – різниця між показниками дітей в групі до і після лікування за критерієм Вілкоксона вірогідна (p < 0,05); ** – різниця між показниками дітей основної та групи порівняння за критерієм Вілкоксона вірогідна (p < 0,05).					

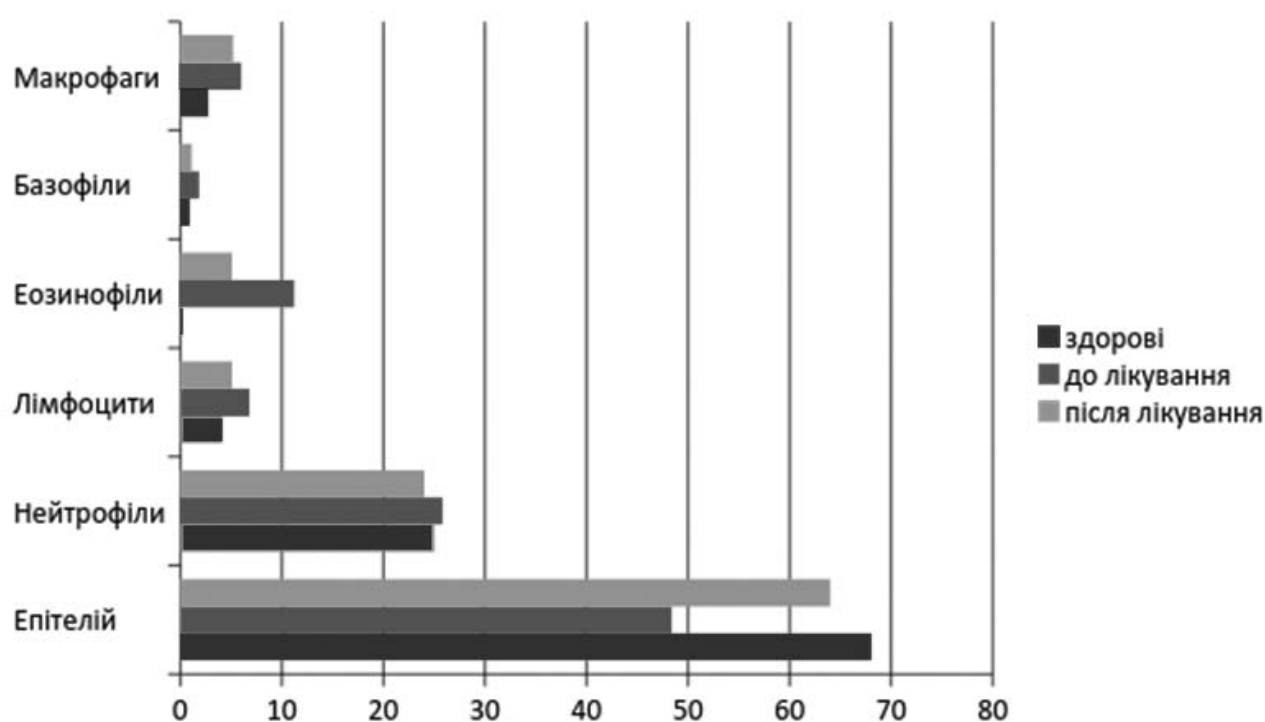


Рис. 1. Динаміка змін клітинних елементів в мазку-відбитку зі слизової оболонки носа дітей основної групи на фоні лікування

АСТ тесту відмічались у дітей основної групи – $(17,3 \pm 1,6)$ бала до лікування та $(25,3 \pm 3,6)$ бала – після лікування; відповідно у дітей групи порівняння – $(17,1 \pm 1,9)$ бала до лікування та $(19,1 \pm 1,5)$ бала після лікування.

Протизапальний вплив проведеного лікування було підтверджено цитологічними дослідженнями (рис. 1, 2). Вивчення клітинного складу мазків-відбитків слизової оболонки носа у обстежених дітей показало наявність

виражених запальних змін верхніх дихальних шляхів та їх вірогідне зменшення після лікування лише у дітей основної групи.

Згідно з отриманими даними у дітей з БА, поєднаною з АР, серед клітинних популяцій у риноцитограмі спостерігається перевага еозинофілів, лімфоцитів, макрофагів та базофілів. Підвищення кількості еозинофілів як головних ефektorних клітин алергічного запалення

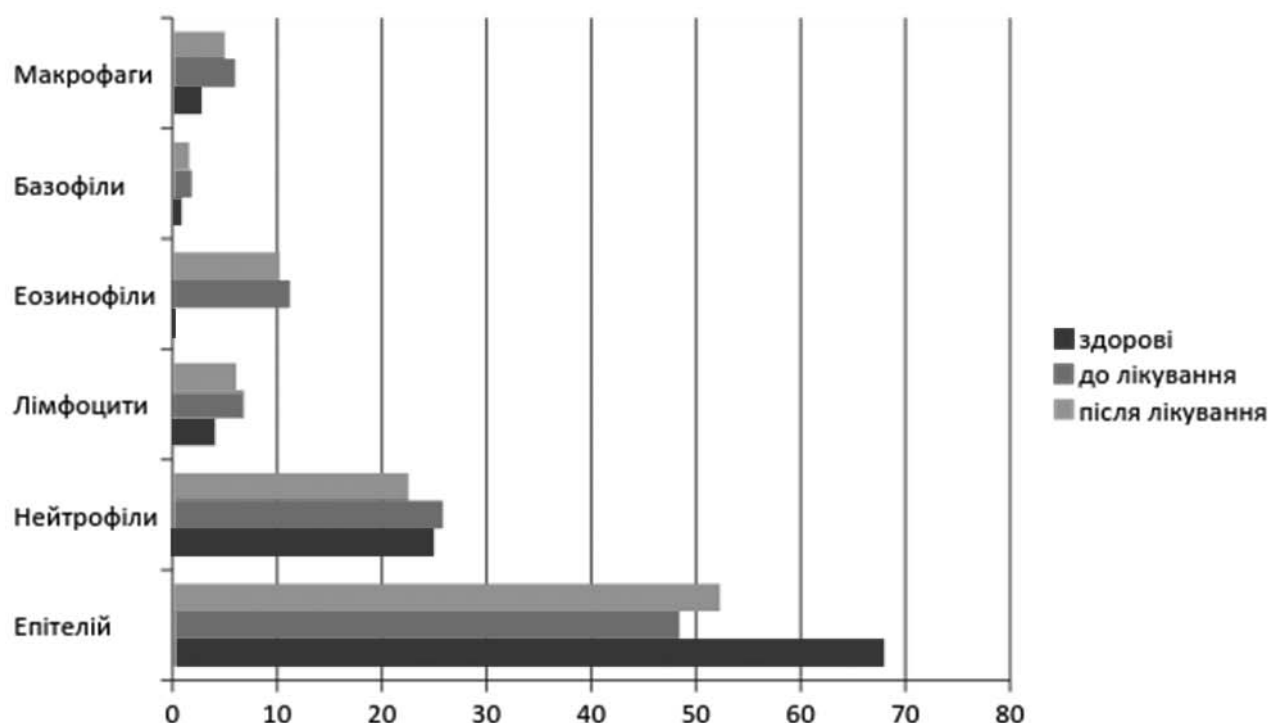


Рис. 2. Динаміка змін клітинних елементів в мазку-відбитку зі слизової оболонки носа дітей групи порівняння на фоні лікування

свідчить про їх участь у запальному процесі верхніх дихальних шляхів. На фоні лікування із застосуванням препарату Цетрилев у дітей основної групи вірогідно зменшувалася кількість еозинофілів та реєструвалося відновлення назального епітелію. У дітей групи порівняння відмічалася лише тенденція до покращення вищезазначених показників.

Моніторинг клініко-біохімічних показників електрокардіограми на фоні лікування препаратом Цетрилев у досліджуваних дітей не виявив достовірно значущих побічних реакцій, що свідчить про добру його переносимість.

Висновки

Таким чином, проведені дослідження з клінічної ефективності препарату Цетрилев у дітей з БА, поєднаною з АР, свідчать про його високу терапевтичну ефективність і добру переносимість. Застосування препарату Цетрилев для корекції симптомів АР у дітей з БА сприяє ефективному контролю не тільки основних клінічних симптомів АР, а й БА, що супроводжується зменшенням запальних змін у слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів, покращенням показників функції зовнішнього дихання. Терапевтичний ефект препарату Цетрилев пов'язаний з антиалергічним та протизапальним фармакологічними ефектами. Відсутність побічних реакцій, добра переносимість даного препарату дозволяють рекомендувати його для лікування АР у дітей шкільного віку з БА.

Список літератури

1. Антипкін, Ю. Г. Клінічні настанови з діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей / Ю. Г. Антипкін, В. Ф. Лапшин, Т. Р. Уманець // Здоров'я України. — 2010. — № 3 (14). — С. 39–41.
2. Романюк, Л. И. Аллергический ринит как коморбидное состояние бронхиальной астмы / Л. И. Романюк // Астма та алергія. — 2013. — № 2. — С. 62–65.
3. Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2014. — Електронний режим доступу: <http://www.ginasthma.org>.
4. Hedlin, G. An update on paediatric asthma / G. Hedlin, J. Konradsen, A. Bush // Eur. Respir. Rev. — 2012. — Vol. 21 (125). — P. 175–185.
5. International consensus on (ICON) pediatric asthma / Papadopoulos N. G., Arakawa H., Carlsen K. H. et al. // Allergy. — 2012. — Vol. 67, № 8. — P. 976–997.
6. Obimbo, E. M. Allergic rhinitis and asthma — evidence for an association / E. M. Obimbo, M. E. Levin // Current Allergy & Clinical Immunology. — 2013. — Vol. 26, № 1. — P. 4–7.
7. Valovirta, E. Managing Co-Morbid Asthma With Allergic Rhinitis: Targeting the One-Airway With Leukotriene Receptor Antagonists / E. Valovirta // WAO Journal. — 2012. — № 5. — P. 210–211.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, СОЧЕТАННАЯ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ У ДЕТЕЙ: МЕСТО АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ

Ю. Г. Антипкин, Т. Р. Уманец, В. Ф. Лапшин,
А. А. Наконечная, С. Ю. Матвеева, О. И. Пустовалова

Резюме

В статье представлены данные по изучению эффективности и безопасности применения препарата Цетрилев у детей с бронхиальной астмой (БА) и аллергическим персистирующим ринитом (АР).

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности применения препарата Цетрилев у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Обследовано 60 детей в возрасте 6–14 лет с БА, сочетанной с персистирующим аллергическим ринитом. Все дети методом рандомизации были разделены на две группы: основную (32 детей) и группу сравнения (29 детей). Детям основной группы на фоне базисной терапии назначался Цетрилев («Евро Лайфкер ЛТД») в режиме дозирования 1 таблетка (5 мг) в сутки в течение 4 недель. Дети группы сравнения получали только базисную терапию. В качестве базисной терапии БА легкого течения применялся монтелукаст 5 мг вечером 1 раз в сутки. Проведенными исследованиями доказано, что включение препарата Цетрилев в терапию детей с БА, сочетанной с АР, оказало положительный терапевтический эффект на симптомы как ринита, так и БА. У детей основной группы отмечалась достоверная регрессия симптомов АР, уменьшение воспалительных изменений в слизистой оболочке верхних дыхательных путей, улучшение показателей функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергический ринит, лечение, левотетизин

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2014, №4

А. Ю. Антипкин,
д-р мед. наук, заведующий отделением заболеваний
органов дыхания у детей ГУ «Институт педиатрии,
акушерства и гинекологии НАМН Украины»,
04050, Украина, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8
тел.: +38(044)483-80-67
e-mail: ipag@ukr.net

BRONCHIAL ASTHMA ALONG WITH ALLERGIC RHINITIS IN CHILDREN: VALUE ANTIHISTAMINES IN TREATMENT

J. G. Antypkin, T. R. Umanets, V. F. Lapshin,
A. A. Nakonechna, S. U. Matveeva, O. I. Pustovalova

Summary

The article presents data on the efficacy and safety of the drug Cetiriv in children suffering from bronchial asthma along with allergic rhinitis. The aim of the study was to investigate the efficacy and safety of the drug Cetiriv in children suffering from asthma along with allergic rhinitis. A total number of 60 children aged 6–14 years suffering from asthma, along with persistent allergic rhinitis were considered for this trial. All the children were randomly divided into two groups: Primary group (32 children) and the Comparison group (29 children). Primary group of children were given «Cetrilev» («Euro Lifecare LTD») in addition to the standard treatment, with a dosage of 1 tablet (5 mg) for a day for 4 weeks. Children from the comparison group received only the standard treatment. As a standard treatment of Asthma, Montelukast 5 mg was given once daily in the evening. Our studies have proven that the inclusion of «Cetrilev» in the treatment of children suffering from asthma, along with allergic rhinitis had a positive therapeutic effect on the symptoms of rhinitis and also of asthma in children of the Primary group, which received a combination therapy, with the inclusion of Antihistamine product «Cetrilev», there was a significant regression of symptoms of Allergic Rhinitis, which was confirmed by a decrease in the number of points on both scales. The children in the comparison group only recorded a tendency of reduction in the symptoms of rhinitis, mainly due to symptoms like nasal congestion, whereas other symptoms were unchanged, in particular sneezing and moderate rhinorrhoea.

Key words: asthma, allergic rhinitis, treatment, levocetirizine.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy» 2014, 4

J. G. Antypkin,
MD, SO «Institute of Pediatrics,
Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine»
04050, Ukraine, Kiyv, P. Mayborody st., 8
tel.: +38(044)483-80-67
e-mail: ipag@ukr.net

©