

УДК 616–056:616.211–002–085.218.2]003.13



*Л.Д. Супрун, Т.Г. Кухарська, О.С. Галапач,
Л.О. Мицько, А.А. Мокра, С.М. Качуріна*

Вивчення порівняльної ефективності фексофенадину та дезлоратадину при лікуванні сезонного алергійного риніту в дітей

Клінічна лікарня Львівської залізниці

Ключові слова: сезонний алергійний риніт, діти, лікування, антигістамінні препарати III покоління, фексофенадин, дезлоратадин

Епідеміологічні дослідження останніх років свідчать про те, що алергійний риніт (АР) є найпоширенішим хронічним запальним захворюванням верхніх дихальних шляхів (ВДШ) серед дітей і дорослих. Так на АР хворіє від 4 до 40% дітей. Актуальність цієї проблеми у дітей зумовлена тісним зв'язком між цією формою алергії та іншими алергійними захворюваннями, зокрема бронхіальною астмою: АР виявляють у 26–85% дітей, хворих на бронхіальну астму [2, 3].

АР визначають як запальне захворювання, в основі якого лежить опосередковане IgE запалення слизової оболонки носа, що розвивається у відповідь на експозицію алергеном. Розрізняють дві форми АР: інтермітуючий (сезонний) та персистуючий (цілорічний).

Сезонний АР (САР) у дітей здебільшого зумовлений впливом пилку рослин і триває з березня і до вересня-жовтня [1–3].

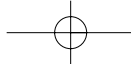
Клінічні ознаки САР найвиразніші при загостренні процесу і пов'язані з алергійним запаленням слизової оболонки ВДШ та очей, але провідними є порушення у порожнині носа і навколоносових пазухах. Зазвичай перші симптоми захворювання у дитини виникають раптово в сонячний день або у вітряну погоду після контакту з пилком квітів. У дітей шкільного віку захворювання найчастіше починається із сверблячки, печії у ділянці кінчика носа, внутрішнього кута очей, а потім виникає ринорея, напади чхання, утруднене носове дихання, слезотеча, світлобоязнь, гіперемія кон'юнктивальних оболонок [7, 9].

Поза загостренням САР хворі не пред'являють скарг, і при риноскопичному огляді суттєвої патології виявити не вдається.

Прояви алергії є наслідком IgE-залежної алергійної реакції, яку супроводжують різного ступеня виразності запальні зміни слизової оболонки носа. Для алергійного запалення (АЗ) характерним є утворення клітинного інфільтрату, до складу якого входять еозинофіли, базофіли, опа-

систі клітини, Т-лімфоцити та клітини Лангерганса. АЗ розпочинається з презентації алергену, яка відбувається у мікросередовищі слизової оболонки носа за наявності відповідних цитокінів, що призводить до збільшення продукції IgE. Алерген зв'язується зі специфічним для нього IgE на рецепторах опасистих клітин, що спричиняє їхню дегрануляцію і вивільнення прозапальних медіаторів: гістаміну, лейкотрієнів, простагландинів, кінінів, цитокінів, хемокінів. Виникає гостра фаза запальної реакції, яка маніфестує усіма класичними симптомами АР. За свербіж, чхання і водянисті виділення з носа відповідає, насамперед, гістамін, тому антигістамінні препарати є дуже ефективними для їх лікування. Гістамін стимулює нейронну відповідь через H_1 рецептори нервових закінчень. Блокада носа є судинною реакцією, медіаторами виступають кініни, простагландини та лейкотрієни. Судиномоторна реакція залежить від тону судин, який є результатом впливу медіаторів запалення та нейромедіаторів. Гістамін та лейкотрієни шляхом взаємодії з рецепторами спричиняють затримання крові в судинах, набряк слизової носа, а клінічно – неприємне відчуття закладеності носа.

Постійна стимуляція алергеном веде до розвитку хронічного запалення, яке клінічно відповідає пізній фазі АЗ і виявляється, насамперед, утрудненим носовим диханням. Домінуючу роль у розвитку хронічної фази АР відіграють еозинофіли. Їхній хемотаксис та акумуляція в тканинах забезпечуються цитокінами (IL-4, IL-5, IL-13) та хемокінами (IL-4, хемотаксин, RANTES), які продукуються Т-хелперними клітинами другого типу (Th2) та опасистими клітинами. Активовані еозинофіли вивільняють зі своїх гранул цитотоксичні протеїни, лейкотрієни, прозапальні цитокіни та фактор активації тромбоцитів. Ці біологічно активні речовини, з одного боку, пошкоджують епітелій слизової оболонки носа, а з другого – можуть безпосередньо активувати опасисті клітини і спричинити їх дегрануляцію. Та-



Таблиця 1

Оцінка симптомів риніту

Симптом	Група	До лікування	На 7-й день	На 14-й день	На 21-й день	На 28-й день
Ринорея	1-а	1,9±0,16	1,0±0,17	0,1±0,03	—	—
	2-а	1,8±0,13*	1,3±0,21*	0,4±0,07*	—	—
Закладеність носа	1-а	2,2±0,21	1,9±0,22	1,5±0,27	0,7±0,33	0,1±0,07
	2-а	2,3±0,33*	2,1±0,31*	1,9±0,23*	1,3±0,31**	0,3±0,13*
Свербіж носа	1-а	2,1±0,27	0,1±0,02	—	—	—
	2-а	1,9±0,30*	0,3±0,08*	0,1±0,04*	—	—
Чханья	1-а	2,3±0,37	1,1±0,17	0,1±0,02	—	—
	2-а	2,0±0,31*	1,4±0,21*	0,3±0,08**	—	—
Очні симптоми	1-а	1,7±0,12	0,9±0,14	0,1±0,05	—	—
	2-а	1,8±0,17*	1,2±0,20*	0,3±0,03*	—	—

Примітка. *p<0,001; **p<0,05.

ким чином підтримується постійна запальна відповідь без додаткової експозиції тригерного антигену.

Наведена схема патогенезу розвитку основних клінічних проявів АР дає підстави зробити висновок, що терапія цього захворювання має ґрунтуватися на антигістамінних та протизапальних середниках. Блокуючи H₁-гістамінові рецептори, антигістамінні препарати особливо ефективно усувають такі симптоми гострої фази алергійної відповіді, як свербіж, чханья та ринорея. Боротьба із закладеністю носа, яка має набагато складніший механізм, потребує застосування препарату ширшого спектра дії, здатного гальмувати розвиток хронічної фази алергійної відповіді [8, 9–11].

Поява нових антигістамінних препаратів викликає підвищений інтерес, оскільки це дає змогу намітити шляхи вдосконалення терапії алергійних захворювань.

Першим лікарським засобом, створеним на основі ендogenous метаболіту антигістамінного препарату II покоління – терфенадину, є фексофенадин («Телфаст»). Поява принципово нової групи антигістамінів – метаболітів препаратів II покоління – дає змогу розглядати їх як антигістаміни III покоління.

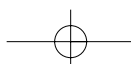
Фексофенадин має високоселективну блокуючу дію на H₁-гістамінові рецептори і не взаємодіє з іншими рецепторами, зокрема не має антихолінергічної активності і властивостей блокуатора кальцієвих каналів. Антигістамінний ефект

Таблиця 2

Динаміка об'єктивних показників перебігу захворювання

Показник	Група	До лікування	На 7-й день	На 14-й день	На 21-й день	На 28-й день
Набряк слизової оболонки носа	1-а	100,00%	76,47%	61,76%	26,47%	2,94%
	2-а	100,00%	87,10%*	74,19%*	35,48%*	6,45%**
Синюшність слизової оболонки носа	1-а	100,00%	67,65%	17,65%	2,94%	—
	2-а	100,00%	74,19%*	25,81%*	9,68%**	3,23%
Еозинофілія у відбитках з носа	1-а	8,2±1,71	8,0±1,33	3,7±0,71	1,9±0,22	0,6±0,03
	2-а	8,4±1,13*	8,2±1,21*	4,2±0,53**	2,2±0,31*	1,3±0,11*
Еозинофілія у крові	1-а	13,8±2,43	8,0±1,33	3,7±0,26	3,1±0,11	3,0±0,21
	2-а	12,3±2,77*	8,4±1,66*	4,2±0,73*	3,7±0,33*	3,1±0,11*
IgE	1-а	210±20,73				110±9,33
	2-а	198±27,91*				167±13,25*

Примітка. *p<0,001; **p<0,05.





Таблиця 3

Результати лікування на 28-й день

Результат	1-а група (n=34)		2-а група (n=31)	
Відмінний	26	76,47%	19	61,29%*
Добрий	7	20,59%	8	25,81%*
Задовільний	1	2,94%	4	12,90%*
Поганий	—	—	—	—
Незадовільний	—	—	—	—

Примітка. *p<0,001.

виникає через 1 год, досягає максимуму через 6 год і зберігається протягом 24 год. Препарат не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і, відповідно, не має седативної активності. Період напіввиведення становить близько 14 год, що дозволяє призначати його 1 раз на добу. Він не піддається біотрансформації у печінці і виводиться у незміненому вигляді із сечею та калом. Для нього не характерна взаємодія з іншими препаратами, які метаболізуються системою цитохрому P450 (наприклад, еритроміцином чи кетоназолом) [4, 6].

Одним з новітніх антигістамінних препаратів є дезлоратадин («Еріус»).

Дезлоратадин є основним біологічно активним ендogenous метаболітом лоратадину («Кларитин»), що утворюється внаслідок метаболізму у печінці (Цитохром CYP3A4). Для нього характерні швидкий початок дії – вже через півгодини/годину після прийому препарату, період напіввиведення становить 21–24 год, що дає змогу приймати препарат 1 раз на добу, відсутність тахіфілаксії.

Дезлоратадин може пригнічувати гостру фазу алергійної відповіді через блокування H₁-гістамінових рецепторів, зменшує секрецію опасистими клітинами гістаміну, лейкотрієну C₄, простагландину D₂ і триптази. Під час експерименту було доведено, що дезлоратадин гальмує продукцію імунокомпетентними клітинами інтерлейкінів

(ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-13), фактора некрозу пухлини, хемокінів [RANTES (хемокін, який експресується і секретується нормальними Т-клітинами і регулюється процесами активації), ІЛ-8], які мають прозапальний ефект. Він також зменшує експресію адгезивних молекул, активацію і хемотаксис еозинофілів in vitro [4, 5].

На сьогодні дезлоратадин є єдиним антигістамінним середником, який блокує обидві фази A3 і зменшує всі клінічні прояви риніту, включаючи закладеність носа.

Метою нашого дослідження була порівняльна оцінка ефективності і безпечності застосування «Еріусу» і «Телфасту» в лікуванні дітей, хворих на САР.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 65 дітей віком від 12 до 17 років (середній вік – (13,3±0,7) року), хворих на САР легкого та середнього ступеня тяжкості. Серед них 29 хлопчиків і 36 дівчаток. Спостереження проводили в два етапи протягом травня-вересня 2006 і 2007 рр. у період сезонної алергії.

Усі хворі скаржилися на водянисті виділення, закладеність, свербіж носа, чхання, свербіж очей, печіння, сльозотечу, почервоніння склери і кон'юнктиви.

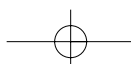
Перед призначенням лікування всім дітям проводили обстеження, яке включало:

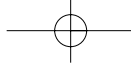
Таблиця 4

Побічна дія препаратів

Побічний ефект	1-а група (n=34)		2-а група (n=31)	
Сонливість	—	—	3	9,68%
Головокружіння	—	—	5	16,13%
Головний біль	1	2,94%	5	16,13%*
Сухість у роті	1	2,94%	4	12,90%**
Спрага	1	2,94%	4	12,90%**

Примітка. *p<0,001; **p<0,05.





— ретельний збір скарг і анамнезу (вплив еко- і ендогенних чинників, пори року, погоди, спадковості, побутових умов тощо);

— огляд отоларинголога, риноскопію;

— огляд алерголога;

— огляд невропатолога;

— шкірні скарифікаційні проби набором алергенів ТЗОВ «Імунолог» (м. Вінниця);

— цитологічне дослідження мазка-відбитка зі слизової оболонки носа;

— імуноферментне визначення концентрації IgE набором ЗАТ «Вектор-Брест» (м. Новосибірськ) з допомогою апарата «Stat Fax-2100»;

— загальний аналіз крові.

Діагноз САР верифікували за даними алергологічного анамнезу, клінічних симптомів, результатів клінічного і алергологічного обстеження (шкірні проби), з урахуванням критеріїв, наведених у програмі ВООЗ «ARIA» та Європейської версії міжнародного консенсусу з риніту [2, 4].

Клінічні симптоми оцінювали об'єктивно лікарем за бальною системою перед початком лікування, на 7-му, 14-ту, 21-шу і 28-му добу лікування і за результатами щоденників самоконтролю, які заповнювали хворі або їхні батьки протягом чотирьох тижнів від початку терапії. У щоденниках щодня зазначали вираженість ринореї, закладеності носа, чхання, свербіж.

Тяжкість симптомів оцінювали за наступною шкалою:

0 балів — симптоми відсутні;

1 бал — симптоми чітко визначаються, але спричиняють мінімальний дискомфорт, легко переносяться;

2 бали — симптоми чітко визначаються і спричиняють дискомфорт, але переносяться;

3 бали — симптоми переносяться важко, спричиняють порушення повсякденної активності і/або сну.

Після обстеження і верифікації діагнозу починали лікування антигістамінними препаратами першої лінії.

Залежно від обраного для терапії препарату хворих розподілили на дві групи: 1-а група (n=34, 14 хлопчиків і 20 дівчаток, середній вік — $(13,9 \pm 1,7)$ року) отримувала препарат «Еріус» у дозі 5 мг один раз на добу; 2-а, контрольна група (n=31, 15 хлопчиків і 16 дівчаток, середній вік — $(13,6 \pm 0,9)$ року) — «Телфаст» у дозі 120 мг один раз на добу. Інтраназальні глюкокортикостероїди, як препарати другої лінії, не призначали. Дітей, які потребували такої терапії, у дослідження не включали.

Тривалість захворювання становила в середньому $(5,4 \pm 1,3)$ року в 1-й групі і $(5,7 \pm 0,9)$ року в 2-й групі.

Серед супутніх захворювань у 7 дітей 1-ї гру-

пи і 5 дітей — 2-ї виявлено бронхіальну астму, яка не потребувала на момент дослідження прийому кортикостероїдів, кромонів, протизапальних препаратів.

Оцінку результатів лікування проводили на 28-му добу терапії лікар і пацієнт (методом самооцінки). Результат лікування вважали відмінним, якщо всі симптоми риніту зникали; добрим — у разі зникнення більшості симптомів, а ті, що зберігалися, були незначно вираженими; задовільним якщо спостерігали деяке поліпшення, але більшість симптомів зберігалася; поганим, якщо поліпшення не відбувалося або воно було мінімальним; невдалим — у разі погіршення стану.

У дослідження не включали хворих з бронхіальною астмою, яка потребувала постійного використання інгаляційних кортикостероїдів; інфекцією ВДШ; синуситами; медикаментозним ринітом; анатомічними аномаліями носа; залежністю від назальних, оральних і очних деконгестантів, назальних антигістамінних препаратів і стероїдів.

Результати та їхнє обговорення

Хворі обох груп чітко вказували на сезонний характер появи скарг риніту.

Під час риноскопії у дітей обох груп виявлено набряк і синюшність слизової оболонки носа.

При алергологічному обстеженні методом скарифікаційних шкірних проб у всіх дітей зафіксовано позитивну реакцію на пилок рослин (переважно тимофіївки, овсяниці, тонконога, полину, лободи, амброзії).

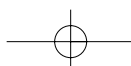
У цитограмі слизу з носа визначено збільшення кількості еозинофілів: $(8,2 \pm 1,71)\%$ у полі зору у 1-й групі і $(8,4 \pm 1,13)\%$ — у 2-й.

У периферійній крові спостерігали еозинофілію: $(13,8 \pm 2,43)\%$ у 1-й групі і $(12,3 \pm 2,77)\%$ — у 2-й.

При імунологічному дослідженні встановлено підвищення рівня загального IgE до $(210 \pm 20,73)$ МО/мл у 1-й групі і $(198 \pm 27,91)$ МО/мл — у 2-й.

Оцінка симптомів риніту на тлі терапії як «Еріусом», так і «Телфастом» за даними лікарського спостереження засвідчила, що вже на 7-й день достовірно зменшувалися ринорея, свербіж, чхання, очні симптоми, які практично зникли на 14-й день і зовсім не визначалися на 21-й і 28-й день спостереження в обох групах. Найдовше зберігалася закладеність носа (табл. 1). Динаміка симптомів була виразнішою у 1-й групі, в якій застосовували «Еріус».

Динаміка об'єктивних показників перебігу захворювання наведена у табл. 2. Набряк слизової оболонки суттєво зменшувався лише на 21-й день. Динаміка зникнення синюшності слизової обо-



лонки була швидшою і виразно виявлялася вже на 14-й день спостереження. Еозинофілія у відбитках з носа досягала норми на 21-й день, а у крові – вже на 14-й день лікування і суттєво не відрізнялася в обох групах. Визначення IgE проводили двічі – перед початком лікування і на 28-й день спостереження, суттєвіше зниження досягнуто у 1-й групі (до $(110 \pm 9,33)$ МО/мл проти $(167 \pm 13,25)$ МО/мл у 2-й групі).

За оцінками результатів терапії як лікарем, так і пацієнтами, відмінний результат був у 26 (76,47%) хворих 1-ї групи і у 19 (61,29%) – 2-ї, добрий – відповідно у 7 (20,59%) і 8 (25,81%) і задовільний – у 1 (2,94%) і 4 (12,90%) (табл. 3). Поганих і незадовільних результатів не зафіксували.

Більшу частоту побічних ефектів виявлено у групі «Телфасту»: головний біль, головокружіння – у 5 (16,13%) хворих, сухість у роті і спрагу – у 4 (12,90%), сонливість – у 3 (9,68%) (табл. 4).

Висновки

1. Як «Еріус», так і «Телфаст» продемонстрували високу ефективність у лікуванні САР легкого і середнього ступеня у дітей за даними як суб'єктивної оцінки пацієнтами, так і об'єктивного контролю.

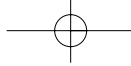
2. Динаміка впливу на симптоми САР була достовірно кращою у пацієнтів, які застосовували «Еріус».

3. «Телфаст» мав більшу частоту побічних ефектів переважно у вигляді головного болю і головокружіння, що, можливо, пов'язано з його проникненням крізь гематоенцефалічний бар'єр.

4. Зручність у застосуванні (прийом 1 раз на добу) і 24-годинна дія дають підстави вважати «Еріус» оптимальним препаратом для лікування дітей із сезонним алергічним ринітом, починаючи з 12-річного віку.

Література

1. Аллергические болезни. Диагностика и лечение: Практ. рук-во / Под ред. Р. Петтерсона. — Пер. с англ. — М., 2000. — 733 с.
2. Аллергические риниты у детей (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение): Метод. рекомендации; МЗ РБ / Л.М. Беляева, В.Ф. Жерносек, С.М. Король и др. — Мн., 2001. — 22 с.
3. Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму (ARIA) // Аллергология. — 2001. — № 3. — С. 45–56.
4. Балаболкин И.И. Аллергические риниты у детей // Аллергология. — 2000. — № 3. — С. 34–38.
5. Гушин И.С. Антигистаминные препараты (пособие для врачей). — М., 2000. — С. 55.
6. Ильина Н.И. Аллергический ринит // Consilium medicum. — 2000. — Т. 2, № 8. — С. 338–344.
7. Международный консенсус в лечении аллергического ринита (версия Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, 2000) // Рос. ринол. — 2000. — № 3. — С. 5–25.
8. Садова О. Етіопатогенез алергічного риніту у дітей та його зв'язок з бронхіальною астмою // Актуальні проблеми алергології дитячого віку. III. Алергічний риніт: Матеріали обл. наук.-практ. конф. — Львів, 2003. — С. 3–6.
9. Consensus statement in the treatment of allergic rhinitis // P. Van. Canverbereet at Allergy. — 2000. — Vol. 55. — P. 116–134.
10. Gerth van Wijk R. et al. Nasal hyperreactivity // Rhinology. — 1999. — Vol. 37. — P. 50–55.
11. Schenkel E.J. et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal sprays // Pediatrics. — 2000. — Vol. 105(2) — S. 22.



Л.Д. Супрун, Т.Г. Кухарская, О.С. Галапач, Л.О. Мицько, А.А. Мокрая, С.Н. Качурина

**Изучение сравнительной эффективности фексофенадина
и дезлоратадина при лечении сезонного аллергического ринита у детей**

Проведено исследование сравнительной эффективности лечения 65 детей с сезонным аллергическим ринитом (29 мальчиков и 36 девочек). Больных разделили на две группы. В 1-й группе 34 пациента принимали «Эриус» в дозе 5 мг один раз в сутки, во 2-й — 31 больному применяли «Телфаст» в дозе 120 мг один раз в сутки. Для оценки эффективности терапии использовали: балльную оценку динамики субъективных жалоб, риноскопию, исследование эозинофилии носовой слизи, периферической крови, уровня IgE. К 28-му дню лечения «Эриусом» удалось достичь отличного результата у 76,47% больных, хорошего — у 20,59% и удовлетворительного — у 2,94% по сравнению с 61,29; 25,81 и 12,90% — при лечении «Телфастом». При лечении последним наблюдали побочные эффекты преимущественно в виде головной боли и головокружения.

L.D. Suprun, T.G. Kukharska, O.S. Galapach, L.O. Mycko, A.A. Mokra, S.M. Kachurina

**The comparative study of fexofenadin and desloratadine effectiveness
in the treatment of seasonal allergic rhinitis in children**

The comparative study of therapeutic effectiveness was carried out on 65 children with seasonal allergic rhinitis (29 boys and 36 girls). The patients were divided into 2 groups of 34 and 31 subjects. Patients of the first group took desloratadine in a dose of 5 mg once a day, of the second — fexofenadin in a dose of 120 mg once a day. The subjective complaints dynamics score, rhinoscopy, investigation of the rhinal mucus and peripheral blood eosinophilia, Ig E levels. By the 28th day of treatment with desloratadine the excellent result was gained in 76.47% of patients, good result — in 20.59% and satisfactory result in 2.94% of patients in comparison with 61.26%, 25.81% and 12.90% of cases in the group of fexofenadin treatment. The fexofenadin treatment associated with the side effects of predominantly in the form of headache and vertigo.

