

УДК 615.2+ 615.3:612.017.3

Ю.В. Марушко, О.Д. Московенко, Б.Л. Галушко

Цетиризин — ефективний і безпечний антигістамінний препарат (огляд літератури, результати клінічних досліджень)

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 8(120): 55-61. doi 10.15574/SP.2021.120.55

For citation: Marushko Yu.V., Moskoenko OD, Halushko BL. (2021). Cetirizine is an effective and safe antihistamine (literature review, results of clinical researches). Modern Pediatrics. Ukraine. 8(120): 55-61. doi 10.15574/SP.2021.120.55.

Щорічне зростання кількості алергічних захворювань серед дітей та дорослих обумовлює пошук безпечних і ефективних засобів лікування алергії. На сьогодні цетиризин — один із найбільш вивчених антигістамінних препаратів другого покоління, який є «золотим стандартом» симптоматичного лікування алергії. Він швидко полегшує симптоми алергії, вступаючи в конкурентну блокаду з гістаміном, вже за 20 хвилин після застосування за рахунок високої селективності до H₁-рецепторів. Найефективнішим є використання препарату при алергічних проявах: чхання, ринорея, сльозотеча, висипання на шкірі. Однією з основних переваг цетиризину є високий рівень безпечності, що дає змогу застосовувати препарат у педіатричній практиці, починаючи з 6-місячного віку, а численні дослідження підтверджують це.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: цетиризин, антигістамінні препарати, алергія, H₁-рецептори, алергічний риніт, кропив'янка.

Cetirizine is an effective and safe antihistamine (literature review, results of clinical researches)

Yu.V. Marushko, O.D. Moskoenko, B.L. Halushko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The annual increase in the number of allergic diseases among children and adults determines the search for safe and effective medicine for the treatment of allergies. Today, cetirizine is one of the most well-known antihistamines, which is the «gold standard» in the symptomatic treatment of allergies. It quickly relieves allergy symptoms by entering into a competitive blockade with histamine in 20 minutes after ingestion due to high selectivity for H₁-receptors. The most effective is the use of this medicine in allergic manifestations such as sneezing, rhinorrhea, tearing, skin rash. One of the main advantages of cetirizine is high safety, which allows the use it in pediatric practice from 6 months age, and numerous studies confirm this.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: Cetirizine, antihistamines, allergy, H₁-receptors, allergic rhinitis, urticaria.

Цетиризин — эффективный и безопасный антигистаминный препарат (обзор литературы, результаты клинических исследований)

Ю.В. Марушко, О.Д. Московенко, Б.Л. Галушко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Ежегодный рост аллергических заболеваний среди детей и взрослых обуславливает поиск безопасных и эффективных средств лечения аллергии. На сегодняшний день цетиризин — один из наиболее изученных антигистаминных препаратов второго поколения, является «золотым стандартом» в симптоматическом лечении аллергии. Он быстро облегчает симптомы аллергии, вступая в конкурентную блокаду с гистамином уже через 20 минут после приема за счет высокой селективности к H₁-рецепторам. Наиболее эффективно применение препарата при аллергических проявлениях таких как: чихание, ринорея, слезотечение, сыпь на коже. Одним из главных преимуществ цетиризина является высокая безопасность, позволяющая применять препарат в педиатрической практике, начиная с 6-месячного возраста, а многочисленные исследования подтверждают это.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: цетиризин, антигистаминные препараты, аллергия, H₁-рецепторы, аллергический ринит, крапивница.

Останніми роками постійно зростає кількість алергічних захворювань серед дорослого й дитячого населення більшості країн світу [26]. Установлено, що на сьогодні кожна десята людина мала хоча б один раз за життя прояви алергії. За даними досліджень, близько 30–40% населення світу сенсibilізовані хоча б до одного алергенного фактора, підтверженого виявленням специфічних IgE антитіл [16]. Європейська академія алергології та клінічної імунології [6] прогнозує, що до 2025 р. частота сенсibilізації поступово зростатиме майже на 50%. Також постійно у світі зростає частота гострих алергічних станів. Так,

за даними досліджень, проведених Nwaru VI & Group (2014) [14], у країнах Європи частота госпіталізацій хворих із гострими проявами алергії зросла в 7 разів за період 2005–2015 рр. Ця тенденція продовжує зберігатися. На сьогодні це обумовлює постійний пошук безпечних та ефективних засобів лікування алергії.

За статистичними даними, найпоширенішими алергічними захворюваннями серед дорослих та дітей є алергічний риніт і бронхіальна астма [1].

Питання ефективності лікування алергічних захворювань завжди стоїть дуже гостро перед лікарями. Доцільність вибору лікарських засо-

бів залежить від розуміння патогенетичних механізмів розвитку алергічних реакцій. Так, у патогенезі алергічних захворювань провідну роль відіграє утворення специфічних IgE — антитіл на антигени як результат сенсibiliзації до алергенних факторів. Це стосується першого типу алергічних реакцій негайного типу. З часом рівень сенсibiliзації підвищується, що призводить до посилення клінічних проявів захворювання. В основі алергічних реакцій першого типу є активація алергенами опасистих клітин, їх дегрануляція з викидом медіаторів запалення, передусім гістаміну [18]. Це є важливим патогенетичним механізмом розвитку хронічного алергічного запалення. Часті загострення призводять із часом до формування незворотних змін слизової оболонки дихальних шляхів, кон'юнктиви, слизової шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та обумовлюють тяжкість перебігу захворювання. Тому слід застосовувати антигістамінні препарати в лікуванні алергічних станів.

Антигістамінні препарати використовуються в лікуванні алергічних станів досить давно, з 1930-х років [15]. За цей період антигістамінні препарати посіли провідне місце в патогенетичному та симптоматичному лікуванні алергічних захворювань. Важливим залишається пошук безпечних і високоефективних представників цієї групи медичних засобів.

Відповідно до сучасних уявлень, антигістамінні препарати — це група протиалергійних препаратів, в основі механізму дії яких лежить конкурентне блокування рецепторів гістаміну в організмі [3]. На сьогодні відомо чотири групи H-рецепторів, для яких гістамін є лігандом-агоністом. Розподіл рецепторів на групи обумовлюється особливістю їх локалізації в організмі.

H₁-рецептори превалюють у гладенькій мускулатурі бронхів, судин, у різних структурах центральної нервової системи. Вони беруть участь у вазодилатації, бронхоконстрикції, спазмі гладенької мускулатури. Їх активація посилює локальний та загальний набряк за рахунок підвищення проникності судинної стінки.

H₂-рецептори вкривають парієтальні клітини шлунка, епітелію слизових оболонок, ендотеліоцити, кардіоміоцити та клітини кори головного мозку, скорлупи, гіпокампу, зубчатого ядра мозочка. Активація H₂-рецепторів призводить до підвищення секреції шлункового соку, зокрема, збільшення соляної кислоти в ньому, до підвищення проникності судин у тканинах. Клінічно це може проявлятися схильні-

стю до гіпотонії, тахікардії, бронходилатації та підвищення продукції слизу.

H₃-рецептори здебільшого локалізуються на структурах центральної та периферійної нервової системи. Їх активація призводить до гальмування процесів виділення нейромедіаторів (серотонін, ацетилхолін, дофамін, γ -аміномасляна кислота, гістамін).

H₄-рецептори переважно локалізуються на клітинах слизової ротової порожнини, внутрішніх органів грудної і черевної порожнин, кісткового мозку, лейкоцитах та опасистих клітинах. Їх активація забезпечує стимуляцію процесів дозрівання та диференціації мієлобластів і промієлоцитів. Вони посилюють хемотаксис і дегрануляцію еозинофілів. Це робить їх схожими на H₁-рецептори.

Визначення груп H-рецепторів дає змогу класифікувати антигістамінні препарати за механізмом дії. Селективність антигістамінних препаратів до різних груп H-рецепторів обумовлює особливості їх клінічної ефективності. Препарати, які є блокаторами H₁ та H₄-рецепторів, частіше застосовують у лікуванні алергічних захворювань. При захворюваннях шлунка, пов'язаних із підвищеним типом секреції, застосовують блокатори H₂-рецепторів. Блокатори H₃-рецепторів поліпшують перебіг захворювань у пацієнтів із неврологічними порушеннями.

Спільним у механізмі дії антигістамінних препаратів є конкурентна взаємодія з гістаміном на H-рецептори. На сьогодні виділяють два покоління блокаторів H₁-рецепторів. Це обумовлено певними особливостями у фармакодинаміці та фармакокінетиці цих препаратів.

Відмінності між поколіннями блокаторів H₁-рецепторів полягають в їхній побічній дії. Для антигістамінних препаратів першого покоління характерні: седативний ефект, сонливість із порушенням координації рухів, що пов'язано з їх проходженням через гематоенцефалічний бар'єр. У разі тривалого застосування можливе звикання. Унаслідок часткового блокування м-холінорецепторів препаратами першого покоління знижується секреція ендокринних залоз, підвищення в'язкості секрету, відмічається сухість слизових оболонок і зниження моторики ШКТ. Представниками цієї групи є хлоропірамін, диметинден, клемастин, меклізін, прометазин, фенрамін, хлорфенірамін, ципрогептадин [21]. Слід враховувати, що хлоропірамін, крім антигістаміного ефекту, характеризується і можливістю зниження артеріаль-

ного тиску. Це небезпечно для пацієнтів із загрозою анафілаксії.

Значна кількість побічних дій, швидке звикання до антигістамінних препаратів першого покоління спонукала до пошуку безпечніших та ефективніших препаратів.

Починаючи з 80-х років ХХ ст., у клінічній практиці з'явилися антигістамінні препарати безпечніші та ефективніші. Вони склали нову групу препаратів — препарати другого покоління, які характеризуються значно меншою перфузією через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і високою селективністю, обумовленою особливостями їх фармакодинаміки. Основною відмінністю цих препаратів є високий рівень безпечності, що дає змогу тривало застосовувати ці препарати в лікуванні. На відміну від препаратів першого покоління, вони клінічно ефективніші, не призводять до збільшення маси тіла, мають менш виражений седативний ефект, а отже, не впливають на когнітивну здатність у дітей, насамперед це стосується лоратадину [22].

В основі механізму дії антигістамінних препаратів другого покоління виділяють два шляхи метаболізму. Перший — це перетворення у печінці в активний метаболіт, який безпосередньо зв'язується з H₁-рецепторами. Частіше за все, цей процес проходить за участю цитохрому P450 та ізоферменту СУР 3A4. Представниками цієї підгрупи препаратів є давно відомі: лоратадин, терфенадин, астемізол, азеластин, акривастин, біластин та ін. Цетиризин лише частково метаболізується в печінці шляхом O-деалкірування, без участі системи цитохрому, більшою мірою діючи прямо на рецептори. Другий шлях — значно коротший, тому що в організм потрапляє відразу активний метаболіт, що блокує H₁-рецептори. Це дає змогу отримати значно швидше максимальну концентрацію препарату в крові і зменшити побічні дії. До цієї підгрупи належать левоцетиризин, дезлоратадин, фексофенадин [22]. Незалежно від підгрупи всі представники антигістамінних препаратів другого покоління є високо-ефективними та безпечними.

«Золотим стандартом» серед блокувачів H₁-рецепторів другого покоління на сьогодні є цетиризин, який є активним метаболітом гідроксизину. Незважаючи на те, що в клінічній практиці цетиризин застосовується в осіб понад 40 років, він і на сьогодні являється «золотим стандартом» ефективності.

Враховуючи високу селективність цетиризину до гістамінових H₁-рецепторів і його кон-

курентну дію щодо гістаміну, він швидко полегшує симптоми. Цетиризин ефективний при алергічних проявах, таких як чхання, ринорея, слезотеча, висип на шкірі.

Протизапальна дія цетиризину проявляється за рахунок зменшення інфільтрації слизової оболонки запальними клітинами на тлі алергічного риніту. Протизапальна дія реалізується цетиризином за рахунок впливу на хемотаксис еозинофілів під впливом В4 лейкорієнів та зменшенням виділення VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule 1) [20].

Цетиризин швидко всмоктується з ШКТ, а його максимальна концентрація після перорального застосування досягається протягом години. Препарат випускається у формі таблеток і крапель з однаковою біодоступністю. Вживання їжі не впливає на всмоктування, але подовжує час настання пікової концентрації на годину. Препарат має високий рівень зв'язку з білками плазми — 93%, який не змінюється за концентрації цетиризину в діапазоні 25–1000 нг/мл. У невеликих кількостях метаболізується в печінці шляхом O-деалкілювання з утворенням фармакологічно неактивного метаболіту (на відміну від інших блокувачів H₁-гістамінових рецепторів, які метаболізуються в печінці за участю системи цитохрому P450), а решта препарату виводиться в незміненому вигляді нирками та ШКТ. Час напіввиведення становить від 3 годин у дітей раннього віку до 10 годин у дорослих. У літніх пацієнтів та у хворих із порушенням функції нирок і печінки період напіввиведення подовжується. Слід враховувати, що цетиризин може проникати в грудне молоко. У разі тривалого застосування сталий рівень у крові досягається на 3-тю добу, надалі акумуляції препарату не відбувається, а швидкість елімінації не змінюється.

Фармакологічна дія цетиризину має деякі властивості, унікальні щодо інших антигістамінних препаратів. Для нього описаний стероїд-спаринговий ефект: при одночасному призначенні цетиризину та інгаляційних кортикостероїдів у хворих на бронхіальну астму дозу кортикостероїдів можна знизити або не підвищувати, незважаючи на контакт з алергеном. Цетиризин на додаток до блокади H₁R пригнічує шкірну відповідь на тромбоцитарний фактор, що дає йому переваги перед іншими препаратами при шкірних проявах алергії. Це підтверджено в численних клінічних порівняльних дослідженнях і полягає

у здатності кумулюватися в шкірних покривах, що дає змогу препарату купіювати свербіж та гіперемію ефективніше, ніж такими препаратами, як ебастин, епінастин, терфенадин, фексофенадин і лоратадин [8].

Дозування цетиризину залежить від віку пацієнта. У дорослих під час лікування хронічної кропив'янки можливе значне збільшення терапевтичної дози (у 4 рази) тривало (відповідно до протоколу лікування). У таких випадках завжди постає питання про безпечність призначення цих доз у разі тривалого лікування.

Цетиризин — один із найбільш вивчених антигістамінних препаратів для застосування у педіатричній практиці. Його можна призначати дітям віком від 6 місяців. Про безпечність цетиризину свідчать дані статистики про частоту його використання. Так, відповідно до досліджень визначено, що цетиризин застосовують у понад 9% дітей з алергічними захворюваннями [19]. Цетиризин відіграє провідну роль у клінічних протоколах надання допомоги дітям та дорослим із різними проявами алергії [7,25].

Безпечність цетиризину вивчали в багатьох інших клінічних дослідженнях. За даними дослідження Н.А. Spiller, після перевищення дози в 4 рази в пацієнтів із тяжким перебігом кропив'янки не відмічали побічних дій на нервову та серцево-судинну систему під впливом тривалого лікування [24]. Під час досліджень із визначення токсичної дії цетиризину на лабораторних тварин встановили критичну добову дозу, яка перевищувала терапевтичну в 460 разів [11].

Значна кількість досліджень і клінічний досвід довели високий рівень ефективності цетиризину в лікуванні алергічних захворювань. Так, у дослідженні G. Ciprandi та співавт. [4] *in vitro* показали здатність цього лікарського засобу зменшувати прояви запалення епітелію носових ходів у дітей з алергічним ринітом. У подвійному сліпому, плацебо контрольованому рандомізованому дослідженні оцінили рівні цитокінів і запальних клітин у дітей з багаторічним алергічним ринітом до та після лікування цетиризином. Під спостереженням були 20 дітей (13 хлопчиків і 7 дівчаток), середній вік яких становив 13 років. Ефективність і безпечність цетиризину оцінили за допомогою мазків, змивів із носових ходів та IL-4, IL-8 до та після 2-тижневого застосування цетиризину та плацебо відповідно. Лікування цетиризином забезпечило достовірно значне зниження рівнів IL-4 ($p < 0,01$) і зменшення запальних клітин слизової оболонки верхніх дихальних шляхів.

Клінічно цетиризин суттєво зменшив обструкцію носових ходів ($p = 0,007$). Проведене дослідження показало високий рівень ефективності та безпечності застосування цетиризину у дітей з багаторічним алергічним ринітом.

L. Allegra та співавт. [2] обстежили 107 дітей обох статей віком від 2 до 6 років із сезонним алергічним ринітом, викликаним пилом дерев і трав. Це було багатоцентрове плацебо контрольоване дослідження, в якому діти отримували по 5 мг цетиризину у формі розчину, один раз на добу щовечора, протягом 2 тижнів. Для порівняння сформувавши групу, що отримувала плацебо. Для оцінки ефективності порівняли вираженість клінічних проявів обох груп, таких як чхання, ринорея, закладеність носа та свербіж у носовій порожнині й очах. Цетиризин достовірно ефективніше зменшив вказані симптоми в дітей основної групи. Динаміку зміни симптомів оцінили за допомогою анкетування батьків, а також за оглядом лікарів. У результаті дослідження встановили достовірно швидке зменшення та зникнення вказаних симптомів ($p = 0,02$). Порівнюючи тяжкість симптомів та їх динаміку в період лікування, виявили швидше поліпшення стану дітей основної групи порівняно з дітьми групи плацебо ($p = 0,04$). Підсумки наприкінці дослідження показали виражену ефективність у вигляді значного та швидкого поліпшення стану у 34 з 54 пацієнтів основної групи порівняно з 25 із 53 пацієнтів, які отримували плацебо ($p = 0,039$). Троє пацієнтів, які отримували цетиризин, вказали одноразово на легку сонливість.

Ефективність цетиризину в дітей з алергічним ринітом вивчили M. Masi та співавт. [10] у багатоцентровому подвійному сліпому дослідженні. Так, обстежили 124 дітей обох статей віком від 6 до 12 років. Для порівняння ефективності цетиризину залежно від дози діти основної групи отримували цетиризин по 10 мг/добу (по 5 мг вранці та ввечері) протягом 2 тижнів паралельно з плацебо в контрольній групі. Стан оцінили за клінічними проявами захворювання, такими як чхання, непрохідність носа та інші. Середній відсоток досліджуваних днів, коли симптомів не було взагалі або були найменш виражені, як повідомили пацієнти і відмітили батьки, був значно більшим у разі застосування цетиризину (56,2%), ніж у групі плацебо (29,7%). Ця різниця у 26,5% є клінічно значущою і достовірною ($p = 0,01$).

Для оцінки ефективності лікарського засобу все частіше використовують спеціальні анкети —

опитування з бальною оцінкою вираженості симптомів. Спільною для всіх опитувальників є наявність питань щодо сили прояву тих чи інших симптомів алергії, які пацієнт виражає в балах. Залежно від опитувальника змінюється кількість питань, балів і період, за який оцінюють симптоми. Певні анкети спеціалізуються лише на оцінці одного алергічного стану, тоді як інші можуть оцінити і загальний стан пацієнта.

У дослідженні D.C. Pearlman та співавт. [17] використали шкалу, за допомогою якої встановили високий рівень ефективності цетиризину в лікуванні сезонного та цілорічного алергічного риніту та хронічної ідіопатичної кропив'янки. Так, у 4-тижневому рандомізованому, подвійному, сліпому, плацебо контрольованому дослідженні оцінили ефективність лікування цетиризином у формі сиропу в дозуванні 5 або 10 мг/добу залежно від віку пацієнта, а також безпечність цього лікарського засобу. Під спостереженням перебували 209 дітей віком від 6 до 11 років з алергічним ринітом. Оцінювали перебіг і вираженість клінічних симптомів шляхом опитування батьків і дітей за шкалою «Загальна комплексна оцінка тяжкості» (Total symptom severity complex score – TSSC) кожні 12 годин. TSSC враховувала вираженість таких симптомів: закладеність носа, ринорея, свербіж, чхання, порушення сну. Вираженість кожного з вказаних симптомів оцінювали від 0 до 3 балів, де 0 – відсутність симптому, а 3 – тяжкі прояви. За цією шкалою встановили достовірне зниження вираженості симптомів алергічного риніту ($P < 0,05$) на тлі лікування цетиризином порівняно з групою плацебо.

В іншому рандомізованому, подвійному, сліпому, паралельному, плацебо контрольованому дослідженні A.S. Nayak та співавт. [12] порівняли ефективність цетиризину, лоратадину і плацебо. У дослідженні взяли участь 683 дитини віком від 6 до 11 років із сезонним алергічним ринітом і сенсibiliзацією до дерев та весняних трав. Пацієнти застосовували цетиризин у дозуванні 10 мг ($n=231$) або лоратадин у дозуванні 10 мг ($n=221$), також була група плацебо ($n=231$). Курс лікування тривав протягом 2 тижнів. Після спостереження встановили, що цетиризин мав виражений позитивний ефект згідно зі шкалою TSSC. Поліпшення стану було достовірно більш вираженим у групі цетиризину порівняно з групою плацебо ($p=0,006$). Кращий ефект від лікування виявили у групі цетиризину порівняно з групою лоратадину, але через брак отриманих даних ці результати в

межах статистичної похибки ($p=0,124$). Різниця між групами, що отримували лоратадин або плацебо, також не була статистично значущою ($p=0,230$).

Chih Fang Lee та співавт. [9] обстежили 74 дітей з цілорічним алергічним ринітом віком від 6 до 12 років, яких поділили на три рівні групи. Метою дослідження було порівняти клінічну ефективність цетиризину з плацебо за допомогою шкали TSSC та визначити носову пікову швидкість видиху (nPEFR). Також усім обстежуваним провели ряд лабораторних досліджень – визначили рівень імуноглобуліну E у сироватці крові, катіонний еозинофільний білок (ECP) та кількість еозинофілів у крові та мазках із носа. Встановили, що під час 12-тижневого лікування пацієнтів їхній загальний стан і показники (nPEFR) лабораторних досліджень значно поліпшилися в пацієнтів, яких лікували цетиризином ($p < 0,05$), порівняно з іншими двома групами. Встановили вищий рівень ефективності лікування цетиризином порівняно з левоцетиризином і плацебо.

У подібному дослідженні G. Ciprandi та співавт. [5] спостерігали дві групи по 10 дітей з сенсibiliзацією до алергенів кліщів домашнього пилу. Усі діти отримували щодня цетиризин у дозі 10 мг або плацебо. Група, яка постійно отримувала цетиризин, показала значно нижчу частоту загострень, менш виражені прояви симптомів алергії порівняно з групою плацебо ($p=0,002$). Під час дослідження довготривалого застосування цетиризину не відмічали побічних дій, як і в групі плацебо.

На сьогодні цетиризин є єдиним антигістамінним препаратом, який безперервно застосовували в дітей протягом понад 18 місяців у ході дослідження ETAC у малюків віком 1,5–2 років, під час якого виявили, що препарат не чинить жодного несприятливого впливу на неврологічний розвиток і поведінку дітей, а також на процеси росту, збільшення маси тіла, розвиток великої та дрібної моторики та мовлення. Дослідження F.E. Simons та співавт. [23] було найбільшим за кількістю обстежених, а також найтривалішим у часі з приводу вивчення ефективності лікування цетиризином. Передумовою дослідження було те, що антагоністи H_1 -рецепторів не вивчені належним чином для застосування в дітей віком до 2 років, хоча їх часто застосовують лікарі в цій віковій групі за терапевтичної необхідності. Метою дослідження було перевірити гіпотезу, що цетиризин такий самий безпечний, як і пла-

цебо, у разі тривалого застосування в дітей раннього віку. У перспективному, подвійному, сліпому дослідженні дітей, що тривало 18 місяців, брали участь 817 пацієнтів з atopічним дерматитом, віком від 12 до 24 місяців на момент початку дослідження. Діти були рандомізовані і поділені на групи: діти, які отримували цетиризин у дозуванні 0,25 мг/кг двічі на добу, або діти, що застосовували плацебо. Безпечність цетиризину оцінювали за різними критеріями. Були сформовані звіти про побічні явища, щоденно заповнювали картки, проводили огляди лікарями, оцінювали фізичний розвиток, виконували електрокардіографію, визначали гематологічні й біохімічні показники крові та сечі. Під час дослідження тяжкі стани, включаючи госпіталізації, траплялися нечасто і статистично не різнилися між групами. Не виявили клінічно значущих відмінностей у порушеннях роботи нервової та серцево-судинної системи. Усі показники клінічних, лабораторних і функціональних обстежень суттєво не різнилися по групах. Очевидно, що це є одним із найяскравіших свідчень високого профілю безпечності цетиризину [23,25].

Цетиризин також має високу ефективність у лікуванні кропив'янки і безпечність застосування, що довели неодноразові дослідження [27]. Препарат застосовують у симптоматичному лікуванні свербіжів при atopічному дерматиті, який може бути передвісником розвитку бронхіальної астми в майбутньому. В одному з досліджень J.O. Wagner та співавт. [28] прагнули встановити, чи застосування цетиризину порівняно з плацебо протягом 18 місяців у немовлят з atopічним дерматитом діяло лише симптоматично або справді затримувало початок астми навіть після припинення терапії. Це дослідження подвійне, сліпе, рандомізоване в паралельних груп, одна з яких отримувала цетиризин у дозуванні 0,25 мг/кг двічі на добу порівняно з плацебо. У дослідженні взяли участь немовлята віком від 1 до 2 років з atopічним дерматитом. Так, за даними, отриманими наприкінці дослідження, застосування цетиризину дало змогу запобігти розвитку астми в дітей з сенсibiliзацією до пилок трав (RR=0,5; p=0,002) і меншою мірою при сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу (RR=0,6; p=0,005). Порівняння провели з плацебо контрольованою групою. У цій же когорті пацієнтів встановили, що застосування додаткових ліків для контролю алергії було нижчим у групі, що отримувала цетиризин, порівняно з контрольною групою (18,6% проти 24,9%, p=0,03).

Останніми роками з'являються посилання в міжнародних протоколах на пріоритетне застосування цетиризину серед інших антигістамінних засобів другого покоління в лікуванні алергічних станів, передусім кропив'янки.

Так, Guideline for the treatment of Chronic Spontaneous Urticaria in adult patients [13], зареєстрований у Лондоні (North Central London Joint Formulary Committee), вказує на такі переваги в застосуванні цетиризину серед інших антигістамінних препаратів другого покоління, як можливість застосування його у великих добових дозах (60 мг) упродовж 7 діб без викликання подовження інтервалу QT та шлях виведення через нирки, що дає змогу комбiнувати його з препаратами, що метаболізуються в печінці.

Не всі дженерики оригінальних препаратів є однаково ефективними та ідентичними за складом допоміжних речовин, тому до підбору препаратів слід ставитися відповідально, звертаючи увагу не лише на їхню вартість. Одним з ефективних і безпечних дженериків цетиризину, який діє швидко, тривало і терапевтично еквівалентний оригіналу, є Роліноз (таблетки — 10 мг, краплі — 10 мг/мл). Дія препарату спостерігається у 50% пацієнтів після застосування 10 мг уже за 20 хвилин. Застосування препарату можливе при назальних симптомах алергічного риніту, як сезонного, так і цілорічного (ринорея, свербіж у носі, чхання), а також симптомах, пов'язаних із кон'юнктивітом. Показаний при кропив'янці різних типів, у тому числі при хронічній ідіопатичній кропив'янці. Можливість тривалого застосування дає змогу рекомендувати Роліноз для вторинної профілактики алергічних захворювань при поєднаній патології. Високий рівень ефективності та безпечності цетиризину, підтверджений науковими дослідженнями, дає змогу широко застосовувати цей препарат у дитячій практиці при різних нозологіях. Роліноз має зручну для застосування в дітей форму випуску — краплі для внутрішнього прийому. Призначають дітям віком від 2 до 6 років — по 5 крапель 2 рази/добу, дітям від 6 до 12 років — по 10 крапель 2 рази/добу, а дітям від 12 років і дорослим — по 20 крапель 1 раз/добу. Таблетки Ролінозу застосовують у дітей віком від 6 років по 1/2 таблетки 2 рази/добу (таблетка має розподільчу риску для точності дозування), а в дітей віком від 12 років — по 1 таблетці 1 раз/добу. Також застосування Ролінозу, на відміну від більшості антигіста-

мінних засобів, дозволене вагітним за призначеннями лікаря.

Отже, за результатами багатьох досліджень можна констатувати, що цетиризин — один з ефективніших і безпечніших для дітей препара-

рат серед антигістамінних засобів. Є потреба широкого впровадження цетиризину в клінічну, зокрема, педіатричну практику.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- AAAAI. (2020, Sep 28). Increasing rates of allergies and asthma. American Academy of Allergy Asthma and Immunology. URL: <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/allergy-library/prevalence-of-allergies-and-asthma>.
- Allegra L, Paupe J, Wieseman HG, Baelde Y. (1993). Cetirizine for seasonal allergic rhinitis in children aged 2–6 years. A double-blind comparison with placebo. *Pediatr Allergy Immunol.* 4 (3): 157–161.
- Canonica GW, Blaiss M. (2011). Antihistaminic, anti-inflammatory, and antiallergic properties of the non-sedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence. *World Allergy Organ J.* 4 (2): 47–53. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182093e19.
- Ciprandi G, Passalacqua G, Mincarini M, Ricca V, Canonica GW. (1997). Continuous Versus On Demand Treatment with Cetirizine for Allergic Rhinitis, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 79 (6): 507–511. ISSN 1081–1206. URL: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63057-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63057-8).
- Ciprandi G, Tosca MA, Milanese M et al. (2004). Cetirizine reduces cytokines and inflammatory cells in children with perennial allergic rhinitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 37: 237–240.
- EAACI. (2016, Aug). Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 11–15 June 2016. Vienna, Austria. *Allergy.* 71 (102): 3–633. doi: 10.1111/all.12970. PMID: 27542009.
- FDA. (2021). Drugs. Food and Drug Administration. The Center for Drug Evaluation and Research (CDER). URL: <https://www.fda.gov/drugs>.
- Kondyurina EG, Elkina TN, Gribanova OA. (2013). Tsetirizin v praktike pediatrii. Originalnaya statya opublikovana na sayte RMZh. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* [Кондюрина ЕГ, Елкина ТН, Грибанова ОА. (2013). Цетиризин в практике педиатра. Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ. *Русский медицинский журнал*]. URL: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Cetiri_zin_v_praktike_pediatrii/#ixzz7EFRPDoxG.
- Lee CF, Sun HL, Lu KH, Ku MS, Lue KH. (2009). The comparison of cetirizine, levocetirizine and placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 20 (5): 493–499.
- Masi M, Candiani R, van de Venne H. (1993). A placebo-controlled trial of cetirizine in seasonal allergic rhino-conjunctivitis in children aged 6 to 12 years. *Pediatr Allergy Immunol.* 4 (4): 47–52.
- Naqvi A, Gerriets V. (2021). *Cetirizine.* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549776/>.
- Nayak AS, Berger WE, LaForce CF, Urdaneta ER, Patel MK, Franklin KB, Wu MM. (2017). Randomized, placebo-controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 38 (3): 222–230.
- NHS. (2020). Guidelines for the treatment of Chronic Spontaneous Urticaria in adult patients. North Central London Joint Formulary Committee: 14.
- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. (2014, Aug). EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 69 (8): 992–1007. doi: 10.1111/all.12423. Epub 2014 May 10. PMID: 24816523.
- Ostrom NK. (2014, May–Jun). The history and progression of treatments for allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 35 (1): 3–10. doi: 10.2500/aap.2014.35.3758. PMID: 25582156.
- Pawankar R. (2014). Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J.* 7: 1–3. URL: <https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-12>.
- Pearlman DS, Lumry WR, Winder JA, Noonan MJ. (1997). 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.* 36 (4): 209–215.
- Pillai S, Abbas AK, Wilson A. (2011). *Cellular and Molecular Immunology: with STUDENT CONSULT.* Philadelphia: Saunders. ISBN 978-1-4377-1528-6.
- Piovani D, Clavenna A, Bonati M, PeFAB group. (2014). Review of Italian primary care paediatricians identifies 38 commonly prescribed drugs for children. *Acta Paediatr.* 103 (12): e532–537. Epub 2014 Oct 2. URL: <https://doi.org/10.1111/apa.12783>.
- Portnoy JM, Dinakar C. (2004, Jan). Review of cetirizine hydrochloride for the treatment of allergic disorders. *Expert Opin Pharmacother.* 5 (1): 125–135. doi: 10.1517/14656566.5.1.125. PMID: 14680442.
- Rossi S. (2012). *Australian Medicines Handbook 2012.* Adelaide: Australian Medicines Handbook. ISBN 978-0-9805790-6-2.
- Sanchez-Borges M, Ansotegui IJ. (2019, Aug). Second generation antihistamines: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 19 (4): 358–364. doi: 10.1097/ACI.0000000000000556. PMID: 31169593.
- Simons FE. (2001). Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 107 (4): 703–706.
- Spiller HA, Villalobos D, Benson BE, Krenzlok EP, Anderson AD. (2002). Retrospective evaluation of cetirizine (zyrtec) ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol.* 40 (4): 525–526.
- Tereschenko E. (2015). Tsetirizin v lechenii allergicheskogo rinita: voprosy i otvety. *Pulmonologiya. Na zamitku alerholohu. Zdorovia Ukrainy.* [Терещенко Е. (2015). Цетиризин в лечении аллергического ринита: вопросы и ответы. Пульмонология. На замітку алергології. *Здоров'я України*]. URL: https://health-ua.com/wp-content/uploads/2015/12/35Stranitsyi-iz-OptimZU_pulmo-3_2015_for_site.pdf.
- Thomsen SF. (2015). Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J.* 2. doi: 10.3402/ecrj.v2.24642.
- van den Elzen MT, van Os-Medendorp H, van den Brink I et al. (2017). Effectiveness and safety of antihistamines up to fourfold or higher in treatment of chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy.* 7: 4. Published 2017 Feb 14. doi: 10.1186/s13601-017-0141-3.
- Warner JO, ETAC Study Group. (2001). Early Treatment of the Atopic Child. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 108 (6): 929–937.

Відомості про авторів:

Марушко Юрій Володимирович — д.мед.н, проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

Московенко Олена Дмитрівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-9582-9027>.

Галушко Богдан Леонідович — асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-7899-5309>.

Стаття надійшла до редакції 05.10.2021 р., прийнята до друку 07.12.2021 р.