

Эффективность и безопасность антигистаминных препаратов при atopическом дерматите у детей

В.Н. Дроздов¹, К.И. Арефьев¹, С.Ю. Сереброва^{1,2✉}, e-mail: svetasurebrova@mail.ru, И.А. Комиссаренко³, Е.В. Ших¹, А.К. Стародубцев¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Атопический дерматит является одним из наиболее распространенных воспалительных заболеваний, которое характеризуется сильным зудом, рецидивирующими экзематозными поражениями и имеет неоднородную клиническую картину.

АтД встречается во всех странах, у лиц обоего пола, в разных возрастных группах. Отмечается стабильный рост частоты выявления АтД в течение последних трех десятилетий. Симптомы АтД в различных регионах Российской Федерации (РФ) встречаются у 6,2–15,5% населения. Общепринятой классификации АтД не существует, рабочая классификация АтД отражает возрастную динамику, клинико-морфологические формы, тяжесть и стадии течения болезни. Лечение АтД должно быть ориентировано на конкретного пациента, включать воздействие на индивидуальные триггерные факторы, обеспечивать восстановление кожного барьера, а также поэтапный и постепенный подход, направленный на уменьшение воспаления в зависимости от тяжести заболевания. Местные глюкокортикостероиды являются средствами первой линии для лечения обострений АтД. Топические ингибиторы кальциневрина представлены такролимусом и пимекролимусом. Пимекролимус показан для лечения легких и среднетяжелых форм АтД, а такролимус – среднетяжелых и тяжелых. Такролимусу и пимекролимусу свойственна низкая системная абсорбция, они не вызывают атрофии кожи и не влияют на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Системные глюкокортикостероиды следует использовать только в исключительных случаях для кратковременного лечения обострения или при начале другой системной терапии.

Терапевтическая ценность антигистаминных препаратов I поколения потенцируется их седативными свойствами, за счет которых нормализуется ночной сон и уменьшается интенсивность зуда.

Диметиндена малеат является эффективным и безопасным средством для облегчения симптомов кожного зуда и нормализации сна у пациентов с АтД. Диметиндена малеат имеет высокий профиль безопасности и может назначаться с 1-го месяца жизни.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, принципы терапии, антигистаминные препараты, диметиндена малеат

Для цитирования: Дроздов В.Н., Арефьев К.И., Сереброва С.Ю., Комиссаренко И.А., Ших Е.В., Стародубцев А.К. Эффективность и безопасность антигистаминных препаратов при atopическом дерматите у детей. *Медицинский совет.* 2021;(1):193–201. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-193-201.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of antihistamines in children with atopical dermatitis

Vladimir N. Drozdov¹, Konstantin I. Arefev¹, Svetlana Yu. Serebrova^{1,2✉}, e-mail: svetasurebrova@mail.ru, Irina A. Komissarenko³, Evgenia V. Shikh¹, Alexey K. Starodubtsev¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Atopic dermatitis is one of the most common inflammatory diseases. This disease is characterized by severe itching, recurrent eczematous lesions and has a heterogeneous clinical picture.

AD occurs in all countries, in both sexes, in different age groups. There has been a steady increase in the incidence of AD detection over the past three decades. The prevalence of AD symptoms in various regions of the Russian Federation (RF) ranged from 6.2 to 15.5%. There is no generally accepted classification of AD, the working classification of AD reflects the age dynamics, clinical and morphological forms, severity and stages of the course of the disease. Treatment of AD should be patient-centered and should include prevention of individual trigger factors, restoration of the skin barrier, and a stepwise and gradual approach to reduce inflammation based on the severity of the disease. mGCS are the first-line treatment for exacerbations of AD. Topical calcineurin inhibitors are tacrolimus and pimecrolimus. Pimecrolimus is indicated for the treatment of mild to moderate AD, and tacrolimus is indicated for moderate to severe AD. Tacrolimus and pimecrolimus are characterized by low systemic absorption, they do not cause skin atrophy and do not affect the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal system.

Systemic corticosteroids should be used only in exceptional cases for short-term treatment of an exacerbation or when starting another systemic therapy.

The therapeutic value of 1st generation antihistamines lies in their sedative properties by normalizing nighttime sleep and reducing the intensity of itching.

Dimetindene maleate is an effective and safe treatment for relieving symptoms of pruritus and normalizing sleep in patients with AD. Dimetindene maleate has a high safety profile and can be prescribed from 1 month of age.

Keywords: atopic dermatitis, principles of therapy, antihistamines, dimethindene maleate, children

For citation: Drozdov V.N., Arefev K.I., Serebrova S.Yu., Komissarenko I.A., Shikh E.V., Starodubtsev A.K. Efficacy and safety of antihistamines in children with atopic dermatitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):193–201. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-193-201.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД), также известный как экзема или атопическая экзема, является одним из наиболее распространенных воспалительных заболеваний, которым страдает до 20% детей и 10% взрослых в странах с высоким уровнем жизни [1, 2]. Данная патология характеризуется сильным зудом, рецидивирующими экзематозными поражениями и имеет неоднородную клиническую картину [3]. Несмотря на то что АтД может возникнуть в любом возрасте, чаще он проявляется в раннем детстве, в возрасте 3–6 мес. Пациенты с АтД обычно имеют повышенный уровень общего IgE, который в некоторых случаях увеличен значительно, что, по-видимому, коррелирует с тяжестью заболевания [4]. Пациенты с АтД могут также иметь высокие уровни аллерген-специфических IgE, что указывает на сенсибилизацию, но не обязательно на клинически выраженную аллергию, и это вызывает значительные трудности в ведении пациентов, особенно с пищевой аллергией [5]. Больные с АтД подвержены повышенному риску развития астмы, аллергического ринита и пищевой аллергии [6]. Основными сопутствующими заболеваниями, связанными с АтД, являются инфекции, в т. ч. суперинфекция *Staphylococcus aureus* и герпетическая экзема. Тем не менее хронический зуд и недосыпание, а также время и расходы, связанные с лечением, часто больше всего беспокоят пациентов и их семьи. Важно отметить, что АтД ассоциируется с плохой успеваемостью в школе, низкой самооценкой и проблемами в семье и социуме [7–10]. Патофизиология АтД включает взаимодействующие дисфункцию эпидермального барьера, аномалии микробиома кожи и преимущественно дисрегуляцию иммунной системы [11, 12]. Эти факторы могут вызывать также и другие расстройства: например, дисфункция кожного барьера, связанная с дефицитом филаггрина, способствует воспалению и инфильтрации Т-клетками, колонизации или инфицированию *Staphylococcus aureus*, а местный иммунный ответ дополнительно снижает барьерную функцию, вызывает зуд и способствует развитию дисбактериоза с преобладанием представителей рода *Staphylococcus*, особенно *S. aureus*. АтД следует рассматривать как общее конечное проявление многих различных генетических дефектов, приводящих к нарушению функции эпидермального барьера и иммунной дисрегуляции. Необходима дополнительная идентификация и характеристика генетических

дефектов у пациентов с АтД, т. к. это может привести к более точной характеристике заболевания и разработке более эффективных методов лечения.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛАССИФИКАЦИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Распространенность. АтД встречается во всех странах, у лиц обоего пола, в разных возрастных группах. К настоящему времени распространенность АтД в детской популяции США достигла 17,2%, у детей в Европе – 15,6%, в Японии – 24%, что отражает стабильный рост частоты выявления АтД в течение последних трех десятилетий. Распространенность АтД значительно выше у жителей экономически развитых стран, а заболеваемость АтД существенно выше у мигрантов из неблагополучных регионов [13]. Симптомы АтД в различных регионах Российской Федерации (РФ), по результатам стандартизированного эпидемиологического исследования в рамках программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, Международное исследование астмы и аллергии у детей), встречаются у 6,2–15,5% населения. Повторные (через 5 лет) исследования распространенности симптоматики АтД демонстрировали увеличение данного показателя в 1,9 раза в детской популяции РФ [14]. Комитетом экспертов по астме и аллергии Европейского бюро Всемирной организации здравоохранения в последние годы была разработана программа «Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе» (Global Allergy and Asthma European Network, GA2LEN). Данные GA2LEN распространенности аллергических болезней среди 15–18-летних пациентов позволили достоверно оценить данную проблему у российских подростков [15]. В Москве и Томске было проведено одномоментное параллельно-групповое исследование в сплошной выборке детей в возрасте от 15 до 18 лет. Наличие симптомов болезни было выявлено у 33,35% подростков, распространенность АтД по результатам анкет составила 9,9%, диагноз подтвержден у 6,9% участников исследования. Среди респондентов с диагнозом «АтД» доля девочек была в 1,6 раза выше по сравнению с мальчиками ($p = 0,039$). Результаты наблюдения свидетельствуют о значительных расхождениях с данными официальной статистики по АтД в детской популяции (в 2008 г. зарегистрирована заболеваемость АтД в Москве на уровне 1,3% – в 5 раз меньше, чем показало исследование) [16].

Классификация. Рассматривая формы АтД, важно отметить, что общепринятой классификации для данной патологии не существует. Рабочая классификация АтД была предложена Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов в 2002 г. Она удобна для практических врачей, отражает возрастную динамику, клинико-морфологические формы, тяжесть и стадии течения болезни. В зависимости от возраста ребенка различают следующие формы АтД: младенческую (с 1 мес. до 1 года 11 мес.), детскую (с 2 лет до 11 лет 11 мес.), подростковую (старше 12 лет). В течении АтД можно выделить следующие стадии: обострение, неполная ремиссия и полная ремиссия. Клинические формы АтД подразделяются на экссудативную, эритематозно-сквамозную, эритематозно-сквамозную с лихенификацией, лихеноидную и пруригинозную. Для АтД характерна разная тяжесть течения. Выделяют легкое, среднетяжелое и тяжелое течение заболевания. Кроме того, АтД классифицируют по распространенности процесса, которая может иметь ограниченный, распространенный или диффузный характер. Учитывая возможные причины заболевания, АтД подразделяется на АтД с пищевой, грибковой, клещевой/бытовой и пыльцевой сенсibilизацией. Соответственно, такое разнообразие форм АтД подразумевает применение терапевтических подходов разной степени интенсивности. Диагностика АтД основывается преимущественно на клинических данных. Объективных диагностических тестов, позволяющих подтвердить диагноз, в настоящее время не существует. Обследование пациента с АтД должно включать тщательный сбор аллергоанамнеза, оценку распространенности и тяжести кожного процесса, а также аллергологического статуса. Одним из основных диагностических критериев АтД является наличие зуда кожных покровов [16].

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ АТД У ДЕТЕЙ

Лечение АтД направлено на улучшение симптомов и установление долгосрочного контроля заболевания. План лечения должен быть поэтапным, индивидуализированным, включать воздействие на индивидуальные триггерные факторы, способствовать уменьшению воспаления при любой тяжести заболевания, а также репарации кожного барьера [17–20]. Выбор противовоспалительной терапии во многом зависит от тяжести заболевания. Легкое течение АтД обычно можно контролировать с помощью препаратов для местного применения, тогда как более тяжелое течение заболевания может потребовать фототерапии, системной иммуномодулирующей терапии или и того и другого. Обучение пациентов самостоятельному контролю течения АтД способствует облегчению тяжести заболевания и улучшению качества жизни [21, 22]. Подходы к проведению образовательных мероприятий могут варьировать от предоставления достаточного времени для обсуждения врача с пациентом методов лечения до создания специализированных клиник с междисциплинарными терапевтическими командами и проведением семинаров под руководством медсестер, проводящих более формализованные и структурированные групповые

образовательные программы (школы экземы) [23, 24]. Многие факторы могут спровоцировать обострение АтД у отдельных пациентов. К таковым относятся неспецифические раздражители (например, шерстяные ткани и щелочные моющие средства), климатические факторы, инфекции, психологический стресс, воздействие продуктов питания, ингалянтов или контактных аллергенов у сенсibilизированных пациентов и т. д. [25]. Общих рекомендаций с доказательной базой по избеганию факторов, обостряющих течение АтД, не существует; любые подобные меры должны быть обоснованы явным ухудшением состояния после контакта, а при необходимости требуется проведение аллергологического тестирования [18].

Недостаточность эпидермального барьера является ключевым признаком АтД. Хотя данные клинических испытаний скудны, увлажняющие средства могут улучшить барьерную функцию кожных покровов. В Кокрановском систематическом обзоре сообщалось об увеличении гидратации и уменьшении ксероза, зуда и обострений, наряду с уменьшением потребности в противовоспалительных препаратах, при регулярном использовании увлажняющих средств [26].

Местные глюкокортикостероиды (МГКС). МГКС являются средствами первой линии для лечения обострений АтД, а также препаратами стартовой терапии при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания. В настоящее время нет точных данных относительно оптимальной частоты аппликаций, продолжительности лечения, количества и концентраций используемых МГКС для лечения АтД – они определяются особенностями активного вещества, используемого в конкретном препарате. Обычно самые «слабые» препараты наносят на лицо и в области гениталий, а самые «сильные» – на руки и ноги [27]. Многие пациенты страдают необоснованной фобией применения МГКС, поэтому правильное их использование и соответствующая разъяснительная работа крайне важны. Чтобы сократить использование МГКС, пациентам в первую очередь рекомендуется справляться с сухостью кожи с помощью увлажняющих и смягчающих средств, насколько это возможно [28]. Следует отметить, что применение сильных фторированных стероидов, к которым относится бетаметазона дипропионат, в педиатрической практике нежелательно в силу высокого риска развития побочных стероидных лекарственных реакций [16].

Топические ингибиторы кальциневрина. Топические ингибиторы кальциневрина представлены в двух лекарственных формах для местного применения: в мази такролимуса и в креме пимекролимуса. Препараты эффективно ингибируют кальциневрин (фактически фосфатазу) в Т-клетках и тучных клетках, а также блокируют синтез воспалительных цитокинов в иммунных клетках. И мазь такролимуса, и крем пимекролимуса имеют высокую эффективность, особенно при поражениях лица и шеи [29]. Пимекролимус используется в наружной терапии легкого и среднетяжелого АтД у детей старше 3 мес. Такролимус применяется в виде 0,03%-ной мази у детей старше 2 лет и в виде 0,1%-ной мази (либо 0,03%-ной мази) у пациентов старше 16 лет. Противовоспалительная

активность такролимуса соответствует таковой мГКС III класса, а пимекролимуса – мГКС I класса, в связи с чем пимекролимус показан для лечения легких и среднетяжелых форм АтД, а такролимус – среднетяжелых и тяжелых форм. Такролимусу и пимекролимусу свойственна низкая системная абсорбция [16]. В отличие от мГКС они не вызывают атрофии кожи и не влияют на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Препараты могут использоваться в комбинации с мГКС. После уменьшения симптомов тяжелого обострения мГКС заменяется на ингибитор кальциневрина, что позволяет избежать развития синдрома отмены, атрофии кожи, стероидных акне, особенно на лице. Ингибиторы кальциневрина обладают фунгистатическим действием в отношении большинства штаммов *Malassezia spp.* [30].

Такролимус разрешен для длительной поддерживающей (проактивной) терапии АтД (средней степени тяжести и тяжелых форм) и применяется по схеме 2 раза в неделю в течение 12 мес. и более у пациентов с частыми обострениями (свыше 4 эпизодов в год) с целью предупреждения новых обострений и продления периода ремиссии. Данная терапия показана только тем пациентам, у которых ранее наблюдался ответ на лечение такролимусом по схеме 2 раза в день продолжительностью не более 6 нед. (т. е. лечение привело к полному или почти полному разрешению кожного процесса). Применение мази такролимуса для поддерживающей терапии по схеме 2 раза в неделю позволяет продлить период ремиссии АтД по сравнению с лечением только обострений – в 6 раз у детей и до 9 раз у взрослых. Учитывая механизм действия, нельзя исключить возможность местной иммуносупрессии, однако у пациентов, применяющих такролимус или пимекролимус, риск развития вторичных кожных инфекций ниже, чем у пациентов, получающих мГКС. Пациентам, использующим топические ингибиторы кальциневрина, рекомендуют избегать активной инсоляции и использовать солнцезащитные средства [16, 18, 30].

Системные методы лечения. Системные глюкокортикостероиды следует использовать только в исключительных случаях для краткосрочного лечения обострения или при начале другой системной терапии [18]. К другим системным препаратам, применяемым в лечении АтД, относятся цитостатики. Чаще всего в лечении АтД из группы цитостатических препаратов применяются циклоsporин, метотрексат, азатиоприн и микофенолата мофетил. Однако надежные долгосрочные данные о влиянии этих препаратов на течение АтД в значительной степени отсутствуют, и большинство исследований остаются плацебо-контролируемыми без прямого сравнения [18]. Исключением является циклоспорин, который одобрен для лечения пациентов в возрасте 16 лет и старше. Циклоспорин имеет самые надежные данные по эффективности и безопасности по результатам рандомизированных клинических исследований со средним улучшением клинической степени тяжести на 55% от исходного уровня после 6–8 нед. лечения [31, 32]. У препарата быстрое начало действия, но токсичность для органов-мишеней и совокупный риск злокачественных новообразований ограничивают его длительное

использование. Таким образом, в большинстве руководств рекомендуется непрерывное использование циклоспорина не более 1–2 лет [18, 19, 31, 32].

Хотя надежных, долгосрочных данных недостаточно, азатиоприн и метотрексат, по-видимому, являются эффективными и довольно безопасными для лечения тяжелого АтД даже у детей, но их использование у этой категории пациентов в настоящее время расценивается как off-label [33]. Азатиоприн и метотрексат действуют медленно, с максимальным эффектом через 4–8 нед. для азатиоприна и 8–12 нед. для метотрексата. Нет убедительных данных, подтверждающих возможность применения микофенолата мофетила при АтД, но он имеет благоприятный профиль безопасности и некоторые доказательства эффективности и, таким образом, может считаться альтернативным вариантом лечения в отдельных случаях.

Согласно данным систематического обзора и сетевого метаанализа, дупилумаб и циклоспорин более эффективны в краткосрочной перспективе при АтД, чем метотрексат и азатиоприн [34].

Моноклональные антитела. Хотя считается, что АтД связан с несколькими иммунными механизмами, сильная активация иммунных ответов 2-го типа является среди них доминирующим [35, 36]. Таким образом, воздействие на патогенез иммунного ответа 2-го типа представляется разумной терапевтической стратегией. Дупилумаб – это человеческое моноклональное антитело, которое специфически связывается с α -субъединицей рецептора IL-4 (IL-4R α) и, таким образом, ингибирует передачу сигналов IL-4 и IL-13. Дупилумаб является первым биологическим препаратом, одобренным в качестве препарата первой линии для лечения АтД от средней до тяжелой степени у пациентов в возрасте от 6 лет и старше в США и у пациентов в возрасте 12 лет и старше в ЕС (ожидается разрешение для детей в возрасте 6–12 лет). В двух рандомизированных исследованиях III фазы у взрослых 51,3% и 44,2% пациентов, которым была назначена лицензированная доза дупилумаба (300 мг каждые две недели), достигли критерия EASI-75 на 16-й нед. по сравнению с 14,7% и 25,0% пациентов в группах плацебо [37]. Наблюдения в больших популяциях пациентов с АтД, принимавших дупилумаб, в значительной степени согласуются с этими данными [38–41]. Эффективность и безопасность дупилумаба у подростков в возрасте 12–18 лет аналогичны таковым у взрослых [42]. Профиль безопасности дупилумаба сравнительно благоприятен, при этом наиболее часто (до 28% случаев) возникают офтальмологические побочные эффекты. Большинство случаев конъюнктивита носят временный характер, и их можно успешно купировать с помощью местных противовоспалительных агентов без отмены дупилумаба.

Немедикаментозные методы лечения. Одним из наиболее часто применяемых немедикаментозных методов лечения является фототерапия. Фототерапию (УФ-облучение) применяют с 3-летнего возраста у пациентов с распространенными кожными проявлениями, устойчивыми к стандартной терапии. Наиболее эффективной и безопасной разновидностью метода является узкополосная фото-

терапия (UVB 311 нм), не имеющая возрастных ограничений. В младенческом возрасте воздействие производят селективно на ограниченные участки пораженной кожи при условии отсутствия острых проявлений [43, 44]. Помимо фототерапии, учитывая сложную этиологию АгД, широко применяют психотерапию. Для лечения АгД наиболее предпочтительны групповые психотерапевтические методики, обучение техникам релаксации, снятия стресса и модификации поведения [16]. Кроме того, очевидно эффективным немедикаментозным методом лечения АгД является диета. Роль диеты наиболее значима при АгД, обусловленном пищевой аллергией, а также для пациентов с пыльцевой сенсибилизацией. При пищевой аллергии элиминация значимого аллергена фактически является этиотропной лечебной процедурой и определяет успех всей терапии. Однако даже при отсутствии пищевой сенсибилизации и клинических реакций на пищу гипоаллергенная диета у пациентов с АгД способствует уменьшению суммарного действия триггерных факторов, способствующих обострению кожного процесса [18].

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ АГД У ДЕТЕЙ

Антигистаминные препараты наиболее часто используются для лечения больных АгД. Но достоверные данные клинических исследований об эффективности представителей второго поколения данной фармацевтической группы, не обладающих седативным эффектом, в лечении больных АгД отсутствуют. Терапевтическая ценность препаратов I поколения при данной патологии повышается, главным образом, за счет их седативных свойств, способностей нормализовать ночной сон и уменьшать интенсивность зуда [45]. Антигистаминные препараты I поколения лишь на 30% блокируют H1-рецепторы, и для достижения соответствующего эффекта необходимы более высокие концентрации этих препаратов в крови, что требует назначения больших доз. Данные препараты обладают выраженным седативным эффектом, т. к. из-за высокой липофильности они легко проникают через гематоэнцефалический барьер и вызывают блокаду H1- и M-рецепторов центральной нервной системы. При этом могут усиливаться вялость и сонливость, ухудшаться концентрация внимания. Но седативный эффект при АгД может рассматриваться как преимущество назначаемого лекарственного средства [46, 47]. Однако длительное и регулярное применение антигистаминных препаратов I поколения может способствовать нарушениям когнитивных функций у детей, поэтому эти лекарственные средства не должны использоваться длительно и могут назначаться лишь при обострении АгД короткими курсами на ночь для уменьшения зуда. Антигистаминные препараты II поколения имеют высокую аффинность к H1-рецепторам, обладают противовоспалительной активностью и не оказывают M-холинолитического эффекта. Их значимое достоинство в иных клинических ситуациях заключается в отсутствии седативного действия и влияния на когнитивные функции. Антигистаминные препараты II поколения можно

применять для устранения не только ночного, но и дневного зуда. Однако результаты современных исследований свидетельствуют, что неседативные антигистаминные препараты обладают слабым эффектом при лечении АгД [16].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДИМЕТИНДЕНА МАЛЕАТА

Согласно большинству исследований, диметиндена малеат (Фенистил) – антигистаминный препарат I поколения, наиболее приближенный по своему терапевтическому действию к антигистаминным препаратам II поколения. Диметиндена малеат является конкурентным антагонистом гистамина и благодаря высокой селективности по отношению к H1-рецепторам оказывает выраженный антигистаминный эффект. Диметиндена малеат представляет собой рацемическую смесь, в которой один из энантиомеров, R(-) диметинден, обладает более мощным антигистаминным действием, способствуя снижению проницаемости мелких сосудов и капилляров при аллергических реакциях немедленного типа. Препарат также является мощным стабилизатором мембран тучных клеток, что способствует опосредованному противовоспалительному эффекту [48–50]. Диметиндена малеат, помимо гистамина, блокирует также эффекты других медиаторов аллергического воспаления (кининов, серотонина), что позволяет снизить проницаемость капилляров, ограничить аллергическое воспаление, уменьшить отек и зуд [51]. Диметиндена малеат, как и другие представители блокаторов H1-рецепторов I поколения, высоколипофилен, что позволяет ему легко проникать через гематоэнцефалический барьер, связываться с H1-рецепторами головного мозга и оказывать седативный эффект, что имеет уже отмеченное немаловажное значение при применении данного препарата при АгД. Кроме того, по некоторым данным, диметиндена малеат оказывает умеренное анестезирующее действие, механизм которого развивается, по-видимому, за счет блокирования потенциалзависимых натриевых каналов периферической нервной системы [49]. Представлены результаты клинического исследования эффективности и безопасности диметиндена малеата у детей с различными заболеваниями кожи, сопровождающимися зудом. В группу наблюдения вошли дети с проявлениями крапивницы, atopического дерматита, ветряной оспы, папулезного акродерматита, инсектной аллергии. На основании объективных и субъективных критериев сделано заключение, что диметиндена малеат имеет высокую эффективность и не вызывает значимых побочных эффектов [52]. Проявления дерматитов аллергического и инфекционного генеза нередко существенно нарушают качество жизни ребенка, являясь причиной мучительного кожного зуда с компонентами центрального генеза, приводящего к раздражительности ребенка, эмоциональной лабильности, беспокойному сну. Применение диметиндена малеата за счет развития седативного эффекта устраняет эти проявления заболеваний кожи и способствует нормализации сна. Исследования подтвердили целесообразность использо-

вания этого препарата перед ночным сном ребенка в связи с обычным усилением зуда в вечернее и ночное время [53]. Выраженное противозудное и противовоспалительное действие подтверждено некоторыми клиническими исследованиями в разных странах мира. Так, еще в 1997 г. получены данные об эффективности использования диметиндена малеата при лечении зуда, вызванного герпетическим вирусом *Varicella Zoster* у детей первых шести лет жизни. Было показано, что препарат не только уменьшает проявления кожного зуда, но также снижает вероятность присоединения вторичной инфекции с развитием пиодермии в местах высыпаний. Препарат также улучшает репарацию кожи и уменьшает количество необратимых следов от расчесов на коже, косметических дефектов и дополнительных стрессовых факторов для ребенка. Представленное исследование также помогло определить оптимальный режим дозирования диметиндена малеата при лечении кожного зуда у детей: доза 0,05 мг/кг/сут по терапевтической эффективности не уступает дозе 0,1 мг/кг/сут и практически исключает вероятность развития побочных эффектов [50, 54]. Кроме того, препарат в форме капель для приема внутрь разрешен к применению у детей с 1-го мес. жизни, что говорит о его высоком профиле безопасности [55].

У авторов настоящей статьи имеется опыт применения препарата Фенистил, что можно проиллюстрировать следующим клиническим примером.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Девочка Л., 5 лет, жалобы на постоянный зуд, высыпания на коже лица, рук и живота. Зуд усиливается в ночное время. *Анамнез.* Высыпания на коже появились с 1-го года жизни. Ранее они локализовались на спине и ягодицах, сопровождались зудом, отмечалось улучшение состояния кожных покровов и зуда при местной терапии. В последние 3 мес. эффективность местной терапии низкая. Ребенок растет и развивается соответственно возрасту (вес 18,5 кг, рост 115 см.). Перенесенные заболевания: ОРВИ. Прививки по возрасту. Жилищно-бытовые условия удовлетворительные. У отца имеется аллергия на цветение березы. *При обследовании:* изменения кожных покровов имеют распространенный характер, располагаются на лице, не затрагивая волосистую часть головы, на передней поверхности плеча, локтевых сгибах, передней поверхности живота и бедер. Высыпания представлены красными папулами от 0,3 до 1,0 см в диаметре, инфильтрированными бляшками от 1,0 до 3 см в диаметре неправильной формы с нечеткими границами, имеются мокнущие линейные расчесы с геморрагическими корочками. Субъективно: зуд, чувство стянутости, дискомфорт. *В анализе крови:* гемоглобин 124 г/л, лейкоциты $7,8 \times 10^9$ /л, эозинофилы 14%, СОЭ 5 мм/ч. *В общем анализе мочи:* без изменений. Анализ кала на яйца глист, соскоб на энтеробиоз – отрицательные. Соскоб кожи с очагов высыпаний на грибы – отрицательный. Иммуноглобулин Е общий – 294 МЕ/л (норма до 60 МЕ/л). По результатам обследования установлен *диагноз:* atopический дерматит, детская форма, стадия активных измене-

ний, средней степени тяжести. *Рекомендовано:* гипоаллергенная диета: исключить шоколад, цитрусовые, красные фрукты и овощи, мед и т. д. Гигиенические мероприятия по месту проживания: ежедневная влажная уборка, очистители воздуха, использование гипоаллергенных моющих средств. Отказаться от ковров, перьевых подушек. Проведение исследования на специфические Ig-E-антитела. *Лечение:* перейти на пероральный прием прием H1-антигистаминных препаратов: Фенистил (диметиндена малеат) – (0,1 мг (2 капли) на 1 кг массы тела) 36 капель что эквивалентно 2 каплям на кг массы) в день; разделить на 3 приема. *Местная терапия:* наружно раствор фукорцина 2 раза в сутки – 5–6 дней; мазь гидрокортизоновая 1% 2 раза в сутки – 5–7 дней; крем пимекролимус 1% 2 раза в сутки – 7–10 дней; цинковая мазь 10% – 2 раза в сутки до купирования высыпаний.

Осмотр через 14 дней: изменения кожных высыпаний положительные: новых высыпаний нет, старые уменьшились не полностью, остались участки гиперпигментации на воспаленных участках кожи от 1,0 до 34,0 см в диаметре неправильной формы. Зуд не беспокоит, свежих следов расчесов нет. Осмотр через 1 мес.: отмечается полный регресс высыпаний, отсутствие зуда. Ребенок спокойно спит. Нежелательных явлений на проводимое лечение не возникло.

Рекомендовано продолжить прием Фенистила до проведения исследования специфических Ig-E-антител и решения вопроса об аллерген-специфической иммунотерапии.

Клинический случай демонстрирует возможности комплексной терапии с включением в схему лечения перорального приема H1-антигистаминных препаратов у детей с atopическим дерматитом легкого и среднетяжелого течения. Такая терапия позволяет не только уменьшить проявления заболевания, но и добиться ремиссии заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антигистаминные препараты широко применяются в педиатрической практике для лечения различных заболеваний, в т. ч. для лечения АтД. Основным симптомом, доставляющим наибольший дискомфорт пациентам с АтД, является кожный зуд. Соответственно, купирование зуда значительно облегчает самочувствие пациента, а также оптимизирует течение АтД. Антигистаминный препарат I поколения диметиндена малеат (Фенистил) показал высокую эффективность в облегчении зуда у пациентов с различными заболеваниями, включая АтД. Кроме того, умеренный седативный эффект диметиндена малеата (Фенистила) способствует нормализации ночного сна у пациентов с АтД. Также важным преимущественным аспектом при выборе диметиндена малеата является его достаточный профиль безопасности, что позволяет назначать препарат с раннего возраста.



Поступила / Received 15.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 29.01.2021
Принята в печать / Accepted 01.02.2021

Список литературы

- Odhiambo J.A., Williams H.C., Clayton T.O., Robertson C.F., Asher M.I. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1251–1258.e23. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.009.
- Silverberg J.I., Hanifin J.M. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1132–1138. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.031.
- Williams H.C. What is atopic dermatitis and how should it be defined in epidemiological studies? In: Williams H. (ed.) *Atopic Dermatitis: The Epidemiology, Causes and Prevention of Atopic Eczema.* Cambridge: Cambridge University Press; 2000. Pp. 3–24. doi: 10.1017/CBO9780511545771.003.
- Flohr C., Johansson S.G., Wahlgren C.F., Williams H. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(1):150–158. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.027.
- Fleischer D.M., Bock S.A., Spears G.C., Wilson C.G., Miyazawa N.K., Gleason M.C. et al. Oral food challenges in children with a diagnosis of food allergy. *J Pediatr.* 2011;158(4):578–583.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.09.027.
- Langan S.M., Irvine A.D., Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020;396(10247):345–360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1.
- Su J.C., Kemp A.S., Varigos G.A., Nolan T.M. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch Dis Child.* 1997;76(2):159–162. doi: 10.1136/adc.76.2.159.
- Paller A.S., McAlister R.O., Doyle J.J., Jackson A. Perceptions of physicians and pediatric patients about atopic dermatitis, its impact, and its treatment. *Clin Pediatr (Phila).* 2002;41(5):323–332. doi: 10.1177/000992280204100505.
- Chamlin S.L., Frieden I.J., Williams M.L., Chren M.M. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. *Pediatrics.* 2004;114(3):607–611. doi: 10.1542/peds.2004-0374.
- Beattie P.E., Lewis-Jones M.S. An audit of the impact of a consultation with a paediatric dermatology team on quality of life in infants with atopic eczema and their families: further validation of the Infants' Dermatitis Quality of Life Index and Dermatitis Family Impact score. *Br J Dermatol.* 2006;155(6):1249–1255. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07525.x.
- Feld M., Garcia R., Buddenkotte J., Katayama S., Lewis K., Muirhead G. et al. The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):500–508.e24. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.020.
- Wilson S.R., Thé L., Batia L.M., Beattie K., Katibah G.E., McClain S.P. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell.* 2013;155(2):285–295. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.057.
- Lloyd-Lavery A., Solman L., Grindlay D.J.C., Rogers N.K., Thomas K.S., Harman K.E. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2016. Part 2: Epidemiology, aetiology and risk factors. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(4):370–375. doi: 10.1111/ced.13853.
- Mallol J., Crane J., von Mutius E., Odhiambo J., Keil U., Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(2):73–85. doi: 10.1016/j.aller.2012.03.001.
- Bousquet J., Burney P.G., Zuberbier T., Cauwenberge P.V., Akdis C.A., Bindstev-Jensen C. et al. GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) addresses the allergy and asthma 'epidemic'. *Allergy.* 2009;64(7):969–977. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02059.x.
- Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., Ильина Н.И., Курбачёва О.М., Вишнёва Е.А. и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. *Вопросы современной педиатрии.* 2016;15(3):279–294. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
- Kantor R., Silverberg J.I. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(1):15–26. doi: 10.1080/1744666X.2016.1212660.
- Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(6):850–878. doi: 10.1111/jdv.14888.
- Eichenfield L.F., Ahluwalia J., Waldman A., Borok J., Udoff J., Boguniewicz M. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):49–57. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.009.
- Mohan G.C., Lio P.A. Comparison of Dermatology and Allergy Guidelines for Atopic Dermatitis Management. *JAMA Dermatol.* 2015;151(9):1009–1013. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0250.
- LeBovidge J.S., Elverson W., Timmons K.G., Hawryluk E.B., Rea C., Lee M., Schneider L.C. Multidisciplinary interventions in the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):325–334. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.003.
- Barbarot S., Stalder J.F. Therapeutic patient education in atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2014;170(Suppl. 1):4–48. doi: 10.1111/bjd.12932.
- Liang Y., Tian J., Shen C.P., Xu F., Wang H., Li P. et al. Therapeutic patient education in children with moderate to severe atopic dermatitis: A multicenter randomized controlled trial in China. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(1):70–75. doi: 10.1111/pde.13362.
- Heratizadeh A., Werfel T., Wollenberg A., Abraham S., Plank-Habibi S., Schnopp C. et al. Effects of structured patient education in adults with atopic dermatitis: Multicenter randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):845–853.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.029.
- Langan S.M., Silcocks P., Williams H.C. What causes flares of eczema in children? *Br J Dermatol.* 2009;161(3):640–646. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09320.x.
- van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Arents B.W.M. Emollients and moisturizers for eczema: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1256–1271. doi: 10.1111/bjd.15602.
- Weidinger S., Baurecht H., Schmitt J. A 5-year randomized trial on the safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a critical appraisal. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):999–1003. doi: 10.1111/bjd.15827.
- González-López G., Ceballos-Rodríguez R.M., González-López J.J., Feito Rodríguez M., Herranz-Pinto P. Efficacy and safety of wet wrap therapy for patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2017;177(3):688–695. doi: 10.1111/bjd.15165.
- Thaçi D., Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(1):52–56. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.04.001.
- Siegfried E.C., Jaworski J.C., Kaiser J.D., Hebert A.A. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr.* 2016;16:75. doi: 10.1186/s12887-016-0607-9.
- Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(7):1436. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891.
- Roekevisch E., Spuls P.I., Kuester D., Limpens J., Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):429–438. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.049.
- Meggitt S.J., Gray J.C., Reynolds N.J. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9513):839–846. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68340-2.
- Drucker A.M., Ellis A.G., Bohdanowicz M., Mashayekhi S., Yiu Z.Z.N., Rochweg B. et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020;156(6):659–667. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0796.
- Tsoi L.C., Rodriguez E., Stölz D., Wehkamp U., Sun J., Gerdes S. et al. Progression of acute-to-chronic atopic dermatitis is associated with quantitative rather than qualitative changes in cytokine responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(5):1406–1415. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.047.
- Tsoi L.C., Rodriguez E., Degenhardt F., Baurecht H., Wehkamp U., Volks N. et al. Atopic Dermatitis Is an IL-13-Dominant Disease with Greater Molecular Heterogeneity Compared to Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2019;139(7):1480–1489. doi: 10.1016/j.jid.2018.12.018.
- Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E., Beck L.A., Blauvelt A., Cork M.J. et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020.
- de Bruin-Weller M., Thaçi D., Smith C.H., Reich K., Cork M.J., Radin A. et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol.* 2018;178(5):1083–1101. doi: 10.1111/bjd.16156.
- Ariëns L.F.M., van der Schaft J., Bakker D.S., Balak D., Romeijn M.L.E., Kouwenhoven T. et al. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Allergy.* 2020;75(1):116–126. doi: 10.1111/all.14080.
- Abraham S., Haufe E., Harder I., Heratizadeh A., Kleinheinz A., Wollenberg A. et al. Implementation of dupilumab in routine care of atopic eczema: results from the German national registry TREATGermany. *Br J Dermatol.* 2020;183(2):382–384. doi: 10.1111/bjd.18958.
- Faiz S., Giovannelli J., Podevin C., Jachiet M., Bouaziz J.D., Reguiaz Z. et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):143–151. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.053.
- Simpson E.L., Paller A.S., Siegfried E.C., Boguniewicz M., Sher L., Gooderham M.J. et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(1):44–56. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3336.
- Garritsen F.M., Brouwer M.W., Limpens J., Spuls P.I. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol.* 2014;170(3):501–513. doi: 10.1111/bjd.12645.

44. Rodenbeck D.L., Silverberg J.I., Silverberg N.B. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2016;34(5):607–613. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.05.011.
45. Buddenkotte J., Maurer M., Steinhoff M. Histamine and antihistamines in atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol.* 2010;709:73–80. doi: 10.1007/978-1-4419-8056-4_8.
46. Herman S.M., Vender R.B. Antihistamines in the treatment of dermatitis. *J Cutan Med Surg.* 2003;7(6):467–473. doi: 10.1007/s10227-003-0164-3.
47. Rukwied R., Lischetzki G., McGlone F., Heyer G., Schmelz M. Mast cell mediators other than histamine induce pruritus in atopic dermatitis patients: a dermal microdialysis study. *Br J Dermatol.* 2000;142(6):1114–1120. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03535.x.
48. Добмейер Т. Актуальность и опыт более чем 40-летнего применения диметиндена малеата. *Врач.* 2012;(4):51–54. Режим доступа: <http://pharmaco.rusvrach.ru/archive/vrach-2012-04-11.pdf>.
49. Михайлов И.В. Клиническая фармакология – основа рациональной фармакотерапии: руководство для врачей. СПб.: Фолиант; 2013. 546 с.
50. Englisch W., Bauer C.P. Dimethindene maleate in the treatment of pruritus caused by varicella zoster virus infection in children. *Arzneimittelforschung.* 1997;47(11):1233–1235. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9428981/>
51. Pawlak D., Malinowska B., Wollny T., Godlewski G., Buczek W. Lack of the specific influence of histamine and histamine H1, H2 and H3 receptor ligands on the serotonin uptake and release in rat blood platelets. *Pol J Pharmacol.* 1996;48(6):615–620. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112702/>.
52. Федоскова Т.Г. Антигистаминные препараты: мифы и реальность. *Эффективная фармакотерапия.* 2014;(5):28–34. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21361779>.
53. Леонова М.В., Дворников А.С., Скрипкина П.А., Минкина О.В., Гайдина Т.А. Антигистаминные препараты в лечении хронической крапивницы. Обзор современных рекомендаций. *Медицинский совет.* 2016;(19):48–57. doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-48-57.
54. Besh L.V., Matsyura O., Slyuzar Z.L. Experience of using Fenokit in infants with atopic dermatitis. *Child's Health.* 2019;14(7):410–414. doi: 10.22141/2224-0551.14.7.2019.184620.
55. Abaturov A.E., Krivusha E.L., Agafonova E.A., Tokareva N.M., Babich V.L. The effectiveness of first-generation antihistamines in the treatment of allergic diseases in children. *Child's Health.* 2018;13(4):394–400. doi: 10.22141/2224-0551.13.4.2018.137026.

References

1. Odhiambo J.A., Williams H.C., Clayton T.O., Robertson C.F., Asher M.I. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1251–1258.e23. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.009.
2. Silverberg J.I., Hanifin J.M. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1132–1138. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.031.
3. Williams H.C. What is atopic dermatitis and how should it be defined in epidemiological studies? In: Williams H. (ed.). *Atopic Dermatitis: The Epidemiology, Causes and Prevention of Atopic Eczema.* Cambridge: Cambridge University Press; 2000. Pp. 3–24. doi: 10.1017/CBO9780511545771.003.
4. Flohr C., Johansson S.G., Wahlgren C.F., Williams H. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(1):150–158. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.027.
5. Fleischer D.M., Bock S.A., Spears G.C., Wilson C.G., Miyazawa N.K., Gleason M.C. et al. Oral food challenges in children with a diagnosis of food allergy. *J Pediatr.* 2011;158(4):578–583.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.09.027.
6. Langan S.M., Irvine A.D., Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020;396(10247):345–360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1.
7. Su J.C., Kemp A.S., Varigos G.A., Nolan T.M. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch Dis Child.* 1997;76(2):159–162. doi: 10.1136/adc.76.2.159.
8. Paller A.S., McAlister R.O., Doyle J.J., Jackson A. Perceptions of physicians and pediatric patients about atopic dermatitis, its impact, and its treatment. *Clin Pediatr (Phila).* 2002;41(5):323–332. doi: 10.1177/000992280204100505.
9. Chamlin S.L., Frieden I.J., Williams M.L., Chren M.M. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. *Pediatrics.* 2004;114(3):607–611. doi: 10.1542/peds.2004-0374.
10. Beattie P.E., Lewis-Jones M.S. An audit of the impact of a consultation with a paediatric dermatology team on quality of life in infants with atopic eczema and their families: further validation of the Infants' Dermatitis Quality of Life Index and Dermatitis Family Impact score. *Br J Dermatol.* 2006;155(6):1249–1255. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07525.x.
11. Feld M., Garcia R., Buddenkotte J., Katayama S., Lewis K., Muirhead G. et al. The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):500–508.e24. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.020.
12. Wilson S.R., Thé L., Batia L.M., Beattie K., Katibah G.E., McClain S.P. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell.* 2013;155(2):285–295. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.057.
13. Lloyd-Lavery A., Solman L., Grindlay D.J.C., Rogers N.K., Thomas K.S., Harman K.E. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2016. Part 2: Epidemiology, aetiology and risk factors. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(4):370–375. doi: 10.1111/ced.13853.
14. Mallol J., Crane J., von Mutius E., Odhiambo J., Keil U., Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(2):73–85. doi: 10.1016/j.aller.2012.03.001.
15. Bousquet J., Burney P.G., Zuberbier T., Cauwenberge P.V., Akdis C.A., Bindsvlev-Jensen C. et al. GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) addresses the allergy and asthma epidemic. *Allergy.* 2009;64(7):969–977. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02059.x.
16. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Kubanova A.A., Ilina N.I., Kurbacheva O.M., Vishneva E.A. et al. Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics.* 2016;15(3):279–294. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
17. Kantor R., Silverberg J.I. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(1):15–26. doi: 10.1080/1744666X.2016.1212660.
18. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(6):850–878. doi: 10.1111/jdv.14888.
19. Eichenfield L.F., Ahluwalia J., Waldman A., Borok J., Udkoff J., Boguniewicz M. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):49–57. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.009.
20. Mohan G.C., Lio P.A. Comparison of Dermatology and Allergy Guidelines for Atopic Dermatitis Management. *JAMA Dermatol.* 2015;151(9):1009–1013. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0250.
21. LeBovidge J.S., Elverson W., Timmons K.G., Hawryluk E.B., Rea C., Lee M., Schneider L.C. Multidisciplinary interventions in the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):325–334. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.003.
22. Barbarot S., Stalder J.F. Therapeutic patient education in atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2014;170(Suppl. 1):4–48. doi: 10.1111/bjd.12932.
23. Liang Y., Tian J., Shen C.P., Xu F., Wang H., Li P. et al. Therapeutic patient education in children with moderate to severe atopic dermatitis: A multicenter randomized controlled trial in China. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(1):70–75. doi: 10.1111/pde.13362.
24. Heratizadeh A., Werfel T., Wollenberg A., Abraham S., Plank-Habibi S., Schnopp C. et al. Effects of structured patient education in adults with atopic dermatitis: Multicenter randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):845–853.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.029.
25. Langan S.M., Silcocks P., Williams H.C. What causes flares of eczema in children? *Br J Dermatol.* 2009;161(3):640–646. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09320.x.
26. van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Arents B.W.M. Emollients and moisturizers for eczema: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1256–1271. doi: 10.1111/bjd.15602.
27. Weidinger S., Baurecht H., Schmitt J. A 5-year randomized trial on the safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a critical appraisal. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):999–1003. doi: 10.1111/bjd.15827.
28. González-López G., Ceballos-Rodríguez R.M., González-López J.J., Feito Rodríguez M., Herranz-Pinto P. Efficacy and safety of wet wrap therapy for patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2017;177(3):688–695. doi: 10.1111/bjd.15165.
29. Thaçi D., Saigo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(1):52–56. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.04.001.
30. Siegfried E.C., Jaworski J.C., Kaiser J.D., Hebert A.A. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr.* 2016;16:75. doi: 10.1186/s12887-016-0607-9.
31. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(7):1436. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891.
32. Roekevisch E., Spuls P.I., Kuester D., Limpens J., Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):429–438. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.049.

33. Meggitt S.J., Gray J.C., Reynolds N.J. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9513):839–846. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68340-2.
34. Drucker A.M., Ellis A.G., Bohdanowicz M., Mashayekhi S., Yiu Z.Z.N., Rochweg B. et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(6):659–667. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0796.
35. Tsoi L.C., Rodriguez E., Stölzl D., Wehkamp U., Sun J., Gerdes S. et al. Progression of acute-to-chronic atopic dermatitis is associated with quantitative rather than qualitative changes in cytokine responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(5):1406–1415. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.047.
36. Tsoi L.C., Rodriguez E., Degenhardt F., Baurecht H., Wehkamp U., Volks N. et al. Atopic Dermatitis Is an IL-13-Dominant Disease with Greater Molecular Heterogeneity Compared to Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2019;139(7):1480–1489. doi: 10.1016/j.jid.2018.12.018.
37. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E., Beck L.A., Blauvelt A., Cork M.J. et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020.
38. de Bruin-Weller M., Thaçi D., Smith C.H., Reich K., Cork M.J., Radin A. et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1083–1101. doi: 10.1111/bjd.16156.
39. Ariëns L.F.M., van der Schaft J., Bakker D.S., Balak D., Romeijn M.L.E., Kouwenhoven T. et al. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Allergy*. 2020;75(1):116–126. doi: 10.1111/all.14080.
40. Abraham S., Haufe E., Harder I., Heratizadeh A., Kleinheinz A., Wollenberg A. et al. Implementation of dupilumab in routine care of atopic eczema: results from the German national registry TREATGermany. *Br J Dermatol*. 2020;183(2):382–384. doi: 10.1111/bjd.18958.
41. Faiz S., Giovannelli J., Podevin C., Jachiet M., Bouaziz J.D., Reguiai Z. et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):143–151. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.053.
42. Simpson E.L., Paller A.S., Siegfried E.C., Boguniewicz M., Sher L., Gooderham M.J. et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(1):44–56. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3336.
43. Garritsen F.M., Brouwer M.W., Limpens J., Spuls P.I. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):501–513. doi: 10.1111/bjd.12645.
44. Rodenbeck D.L., Silverberg J.I., Silverberg N.B. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2016;34(5):607–613. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.05.011.
45. Buddenkotte J., Maurer M., Steinhoff M. Histamine and antihistamines in atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol*. 2010;709:73–80. doi: 10.1007/978-1-4419-8056-4_8.
46. Herman S.M., Vender R.B. Antihistamines in the treatment of dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2003;7(6):467–473. doi: 10.1007/s10227-003-0164-3.
47. Rukwied R., Lischetzki G., McGlone F., Heyer G., Schmelz M. Mast cell mediators other than histamine induce pruritus in atopic dermatitis patients: a dermal microdialysis study. *Br J Dermatol*. 2000;142(6):1114–1120. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03535.x.
48. Döbmeier T. Urgency and more than 40 years of experience in using dimethindene maleate. *Vrach = The Doctor*. 2012;4(4):51–54. (In Russ.) Available at: <http://pharmacor.rusvrach.ru/archive/vrach-2012-04-11.pdf>.
49. Mikhailov I.B. *Clinical pharmacology is the basis of rational pharmacotherapy: a guide for doctors*. St Petersburg: Foliant; 2013. 546 p. (In Russ.).
50. Englisch W., Bauer C.P. Dimethindene maleate in the treatment of pruritus caused by varicella zoster virus infection in children. *Arzneimittelforschung*. 1997;47(11):1233–1235. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9428981/>.
51. Pawlak D., Malinowska B., Wollny T., Godlewski G., Buczko W. Lack of the specific influence of histamine and histamine H1, H2 and H3 receptor ligands on the serotonin uptake and release in rat blood platelets. *Pol J Pharmacol*. 1996;48(6):615–620. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112702/>.
52. Fedoskova T.G. Antihistamines: myths and reality. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2014;5(5):28–34. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21361779>.
53. Leonova M.V., Dvornikov A.S., Skripkina P.A., Minkina O.V., Gaidina T.A. Antihistamines in treatment of chronic urticaria. Review of modern recommendations. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;19(4):48–57. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-48-57.
54. Besh L.V., Matsyura O., Slyuzar Z.L. Experience of using Fenokit in infants with atopic dermatitis. *Child's Health*. 2019;14(7):410–414. doi: 10.22141/2224-0551.14.7.2019.184620.
55. Abaturov A.E., Krivusha E.L., Agafonova E.A., Tokareva N.M., Babich V.L. The effectiveness of first-generation antihistamines in the treatment of allergic diseases in children. *Child's Health*. 2018;13(4):394–400. doi: 10.22141/2224-0551.13.4.2018.137026.

Информация об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-0535-2916

Арефьев Константин Игоревич, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0003-1436-6671

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-7163-7119; e-mail: svetaserebrova@mail.ru

Комиссаренко Ирина Арсеньевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0001-5621-2721

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-6589-7654

Стародубцев Алексей Константинович, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-9842-4503

Information about the authors:

Vladimir N. Drozdov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-0535-2916

Konstantin I. Arefev, Graduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0003-1436-6671

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; ORCID: 0000-0002-7163-7119; e-mail: svetaserebrova@mail.ru

Irina A. Komissarenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0001-5621-2721

Evgenia V. Shikh, Dr. of Sci. (Med.), Chair of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-6589-7654

Alexey K. Starodubtsev, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-9842-4503