



Абатуров А.Е., Кривуша Е.Л., Агафонова Е.А., Токарева Н.М., Бабич В.Л.
ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»,
г. Днепр, Украина

Эффективность антигистаминных препаратов I поколения при лечении аллергических заболеваний у детей

For cite: Zdorov'e rebenka. 2018;13(4):394-400. doi: 10.22141/2224-0551.13.4.2018.137026

Резюме. В статье изложены современные сведения о клиническом применении, эффективности и безопасности представителя первого поколения H_1 -антигистаминных препаратов — диметиндена малеата. Дана краткая характеристика препарата, описаны основные показатели его фармакокинетики и фармакодинамики. Акцентировано внимание на основных фармакологических механизмах клинических эффектов препарата. Проведен анализ результатов клинических исследований с применением диметиндена малеата при аллергических и инфекционных заболеваниях кожи у детей. Представлена краткая характеристика появившегося на фармацевтическом рынке Украины препарата Фенокит, обоснованы основные показания к его назначению.

Ключевые слова: дети; аллергические заболевания; атопический дерматит; H_1 -антигистаминные препараты; лечение

Введение

За последнее десятилетие распространенность аллергических заболеваний среди детского населения Украины выросла в несколько раз. Неуклонный рост заболеваемости в разных возрастных группах, значительное «омоложение» дебюта аллергической патологии является общемировой тенденцией, и Украина в данном случае не является исключением. Глобальные экологические проблемы, урбанизация, интенсивное и неконтролируемое загрязнение почвы, воды, атмосферы отходами промышленности и бытовой химии, необоснованное применение медикаментозных препаратов, тенденция к сокращению сроков естественного вскармливания, распространенность вредных привычек среди молодежи и населения в целом придают аллергопатологии масштаб общемировой медико-социальной проблемы [1, 5, 14].

Исследования показывают, что последние 30 лет в течение каждого десятилетия показатели заболе-

ваемости аллергией во всем мире удваивались, и сегодня аллергические заболевания прочно заняли третье место по распространенности после сердечно-сосудистой и онкологической патологии [5, 6]. Темпы роста заболеваемости аллергическими заболеваниями приобретают характер эпидемии и обуславливают огромные медико-социальные и экономические потери. 50 % населения Европы страдают аллергическими заболеваниями, из них 30 % — дети разного возраста. В структуре аллергических заболеваний 20–40 % приходится на аллергический ринит (АР), 5–10 % — на бронхиальную астму (БА), 1–3 % составляет атопический дерматит (АД) [2–4].

Несмотря на фундаментальные открытия в области медицины и биологии, которые позволили раскрыть молекулярные механизмы развития аллергии, лечение аллергической патологии у детей остается глобальной проблемой педиатрии.

В развитии аллергии у детей актуален «атопический марш», означающий хронологическую по-

следовательность формирования сенсibilизации и клинической трансформации симптомов от пищевой аллергии к бронхиальной астме [7, 8, 36, 38].

У детей первого года жизни дебют «атопического марша» наиболее часто обусловлен пищевой аллергией с последующими проявлениями atopического дерматита [16, 37]. Распространенность atopического дерматита среди детей составляет 5–10 %, среди взрослых — 2–10 %, наиболее высокие показатели заболеваемости atopическим дерматитом отмечаются в урбанизированных регионах экономически развитых стран. В старшем возрасте у детей с atopией может развиваться аллергический ринит и бронхиальная астма [9, 30, 33]. Согласно современным представлениям, фактором высокого риска последующего развития бронхиальной астмы выступает тяжелое течение atopического дерматита в первые годы жизни ребенка.

Исследования бронхиальной астмы и аллергии у детей, в которых изучали распространенность atopического дерматита, аллергического ринита и бронхиальной астмы во всем мире с помощью валидизированных опросников, также показали связь между анализируемыми заболеваниями и их последовательную манифестацию. При этом была установлена сильная корреляция между распространенностью atopического дерматита и частотой аллергического ринита и бронхиальной астмы [22, 24, 26].

На конференции, проведенной в рамках ежегодной Всемирной недели аллергии (22–28 апреля 2018 года), профессор Мотохиро Эбисава (Motohiro Ebisawa, Национальная больница Сагамихара, Япония) в своем выступлении сказал: «У большинства atopических пациентов atopический дерматит наблюдается первым и обычно в первые месяцы и годы жизни. Раннее вмешательство может помочь предотвратить или изменить atopический марш» [28].

С учетом общности патогенетических механизмов развития заболеваний «атопического марша» основной задачей современной педиатрии и аллергологии является разработка новых методов лечения и профилактики аллергопатологии у детей раннего возраста, которые не только устраняют проявления болезни, но и с высокой вероятностью позволяют снизить риск развития тяжелой аллергической патологии в будущем. Особую актуальность в свете решения данной проблемы представляют результаты исследования, проведенного еще в 2001 году на базе 56 медицинских центров в 13 странах мира (EТАСТМ study), в котором изучали сроки манифестации atopических заболеваний у детей с факторами риска, а также анализировали возможность превентивной терапии заболеваний «атопического марша» длительным приемом препарата антигистаминного действия [39].

Многолетний клинический опыт использования антигистаминных препаратов (АГП) у данной категории больных не только не позволяет исключить их из комплексной терапии заболеваний «атопиче-

ского марша», но и заставляет вновь убедиться в их высокой клинической эффективности и безопасности применения, особенно при лечении детей раннего возраста [13, 15, 25].

В патогенезе основных форм аллергических заболеваний ключевую роль играет гистамин — главный медиатор аллергических реакций. Гистамин — 5-(2-аминоэтил)-имидазол — образуется из аминокислоты гистидин при действии на нее фермента клеточной цитоплазмы — гистидиндекарбоксилазы. В организме гистамин содержится преимущественно в тучных клетках (около 90 %) и базофилах (около 10 %). Гистамин накапливается в гранулах тучных клеток, базофилов и находится в связанном состоянии. При активации тучных клеток и базофилов, приводящей к повышению проницаемости цитоплазматической и перигранулярных мембран, происходит высвобождение гистамина из клеток в экстрацеллюлярное пространство.

Свободный гистамин обладает высокой физиологической активностью, стимулируя гистаминовые рецепторы и участвуя во всех проявлениях аллергических реакций. Некоторое количество гистамина содержится в ЦНС, где он играет роль нейромедиатора. Биологический эффект гистамина осуществляется посредством активации клеточных поверхностных специфических рецепторов, сопряженных с G-белками (G protein-coupled receptors — GPCRs). На сегодняшний день известно 4 типа рецепторов гистамина (H₁, H₂, H₃, H₄-рецепторы) [17, 20, 32].

В развитии аллергических реакций принимают участие H₁-рецепторы. Локализация H₁-рецепторов — гладкие мышцы бронхов, артерий, пищеварительной системы и мочевого пузыря, сердце и головной мозг. Активация H₁-рецептора сопровождается активацией ядерного фактора — NF-κB, ответственного за транскрипцию молекул межклеточной адгезии и цитокинов. Повышение уровня активированного NF-κB обнаруживается у пациентов с аллергическими заболеваниями [2].

Через H₁-рецепторы гистамин вызывает сокращение гладкой мускулатуры бронхов, желудка, кишечника, желчного и мочевого пузыря, сосудов малого круга кровообращения, повышает проницаемость сосудов, увеличивает внутриклеточное содержание циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), усиливает секрецию слизи слизистыми железами носа, вызывает хемотаксис эозинофилов, нейтрофилов и усиливает образование простаноидов (простагландинов F_{2a}, F₂, D₂, тромбксана, простаглицлина) [11, 17, 34].

Антагонисты H₁-гистаминовых рецепторов блокируют их по принципу конкуренции с гистамином. Это действие носит обратимый характер. Средство АГП к H₁-рецепторам значительно ниже, чем у гистамина. Поэтому данные лекарственные средства не способны вытеснить гистамин, связанный с рецептором, они только блокируют незанятые или высвобождаемые рецепторы. Соответственно,

H₁-блокаторы наиболее эффективны для предупреждения аллергических реакций немедленного типа, а в случае развившейся реакции предупреждают воздействие новых порций гистамина [12, 21].

В 40-х годах XX столетия на фармацевтическом рынке Европы появился первый антигистаминный препарат — фенбензамин (phenbenzamine), а в 1957 году один из его создателей, Daniel Bovet, был удостоен Нобелевской премии за синтез и изучение свойств новых препаратов из этой группы. К сегодняшнему дню накоплен огромный экспериментальный и клинический опыт применения антигистаминных препаратов при лечении аллергических заболеваний у пациентов разного возраста.

Представленная группа подразделяется на препараты первого и второго поколения. Отличительной особенностью препаратов первого поколения является способность оказывать седативный эффект, т.к. они высоколипофильны и легко проникают через гематоэнцефалический барьер. Некоторые представители АГП первого поколения оказывают также умеренный антихолинергический эффект, что в некоторых ситуациях может быть использовано с пользой для больного. Антигистаминные препараты второго поколения обладают более высокой селективностью взаимодействия с H₁-рецепторами гистамина, а антихолинергические эффекты и побочное воздействие на ЦНС у этих препаратов практически отсутствуют [17, 18].

В арсенале современного врача имеется достаточное количество препаратов из группы блокаторов рецепторов гистамина, что позволяет сделать взвешенный и продуманный выбор в каждой конкретной ситуации. С учетом разнообразия клинических проявлений заболеваний аллергического генеза, возрастных особенностей пациентов и необходимости оказания как экстренной, так и плановой медицинской помощи в практической аллергологии каждое поколение препаратов — блокаторов гистаминовых рецепторов прочно заняло свою терапевтическую нишу, учитывая основные преимущества и достоинства группы.

Так, использование препаратов первого поколения приоритетно за счет возможного парентерального введения при острых аллергических реакциях, оказании неотложной помощи, проведении премедикации перед хирургическими и диагностическими вмешательствами. Длительный и безопасный клинический стаж делает препараты этой группы возможными для применения у детей раннего возраста. Антигистаминные препараты первой генерации, оказывая седативный и антихолинергический эффект, способны устранить кожный зуд, нарушения сна, которые сопровождают различные поражения кожи аллергического генеза у детей раннего возраста.

Указанные преимущества, накопленный разносторонний клинический опыт применения в полной мере присущи появившемуся на фармацевтическом рынке Украины препарату Фенокит, который про-

изводится совместным испано-украинским фармацевтическим предприятием Spegco. Действующим веществом представленного препарата является диметиндена малеат — блокатор H₁-гистаминовых рецепторов первого поколения [10].

Краткая характеристика диметиндена малеата

Химическое название диметиндена малеата — N,N-диметил-3-[1-(2-пиридинил)этил]-1H-инден-2-этанамин (в виде малеата) (рис. 1).

Диметинден — производное алкиламина. Белый кристаллический порошок без запаха, горьковатого вкуса, малорастворим в воде и спирте. Температура плавления 157–159 °С. Кристаллическая форма вещества и его водные растворы стабильны неопределенное время при комнатной температуре.

Фармакодинамика и фармакокинетика диметиндена малеата

Диметиндена малеат быстро и практически полностью всасывается при пероральном приеме. Инициация выраженного антигистаминного эффекта начинается уже через 30 минут после приема, достигая максимальной выраженности в течение 5 часов. Длительность создаваемого антигистаминного действия достигает 8 часов. При пероральном приеме препарата в виде капель время достижения максимальной концентрации в плазме — 2 часа. Биодоступность препарата приближается к 70 %. Препарат хорошо проникает в ткани, связывание с белками плазмы составляет 90 %. Метаболизм препарата осуществляется в печени путем гидроксирования и метоксилирования. Метаболизирование большинства блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов происходит с участием изофермента системы цитохрома P450, и значительная вариабельность экспрессии этого фермента в человеческой популяции обуславливает индивидуальные особенности метаболизма препаратов, которые развиваются при комбинированном использовании диметиндена с препаратами, которые тормозят оксигеназную активность ферментов системы цитохрома P450 и способствуют накоплению неметаболизированной исходной формы препарата в крови [12, 17, 18]. Период полувыведения диметиндена малеата со-

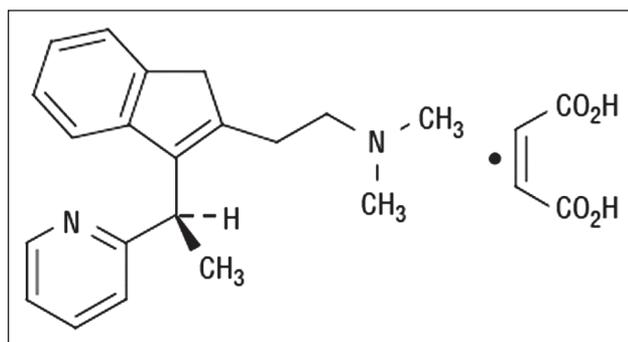


Рисунок 1. Структурная формула вещества

ставляет 6 часов. Выводится из организма с желчью и мочой, 90 % — в виде метаболита, 10 % — в неизменном виде.

Механизм действия диметиндена малеата

Антигистаминное действие

Согласно большинству исследований, диметиндена малеат — антигистаминный препарат I поколения, наиболее приближенный по своему терапевтическому действию к антигистаминным препаратам II генерации. Диметиндена малеат является конкурентным ингибитором H_1 -гистаминовых рецепторов и благодаря высокой селективности и аффинности по отношению к рецепторам оказывает выраженный антигистаминный эффект. По химической структуре 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 [10, 17, 29].

Антихолинергическое действие

В отличие от других представителей блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов I поколения диметиндена малеат проявляет умеренный антихолинергический эффект, что обуславливает уменьшение секреции слизи и, как следствие, появление сухости слизистых оболочек носовой полости и глотки. Однако именно этот эффект обеспечивает успешное применение диметиндена малеата при ринитах и риносинуситах неаллергического генеза. Центральная холинолитическая активность препарата способствует снижению стимуляции вестибулярных рецепторов и угнетению функции лабиринта, что обеспечивает противорвотный и противоукачивающий эффект препарата. Выраженные холинолитические эффекты (тахикардия, тошнота, возбуждение) при применении препарата в терапевтических дозах практически не развиваются [23].

Антикининовое и антисеротониновое действие

Диметиндена малеат помимо гистаминовых рецепторов блокирует также эффекты других медиаторов аллергического воспаления (кининов, серотонина), что позволяет предотвратить повышение проницаемости капилляров, ограничить аллергическое воспаление, уменьшить отек и зуд [35].

Седативное и анксиолитическое действие

Диметиндена малеат, как и другие представители блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов I поколения, высоколипофилен, что позволяет ему легко проникать через гематоэнцефалический барьер, связываться с H_1 -гистаминовыми рецепторами го-

ловного мозга и оказывать седативный эффект. Умеренное анксиолитическое действие препарата может быть обусловлено подавлением активности отдельных участков подкорковой области центральной нервной системы.

Местноанестезирующее действие

Диметиндена малеат оказывает умеренное местноанестезирующее действие. Механизм анестезирующего действия препарата развивается за счет блокирования потенциалзависимых натриевых каналов периферической нервной системы [17].

Возможность длительного применения

Весомым недостатком многих представителей блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов I поколения является феномен тахифилаксии — реакция организма на повторное применение лекарственного препарата, заключающаяся в заметном снижении лечебного эффекта данного препарата. Именно снижение чувствительности к препарату обуславливает достаточно короткий курс лечения антигистаминными препаратами I поколения — 7–10 дней с последующей заменой на другого представителя этой группы I или II поколения. Диметиндена малеат показал высокую клиническую эффективность при курсе лечения 20 дней, что делает возможным длительное применение данного препарата при наличии клинического эффекта [31].

Взаимодействие диметиндена малеата с другими лекарственными средствами

Диметиндена малеат усиливает действие анксиолитиков и снотворных средств. При одновременном применении диметиндена малеата и этанола отмечается замедление скорости психомоторных реакций. Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) усиливают антихолинергическое и угнетающее действие на ЦНС. Трициклические антидепрессанты и М-холиноблокаторы увеличивают риск повышения внутриглазного давления.

Клиническое применение диметиндена малеата

Клиническое применение диметиндена малеата основано на его основных фармакологических свойствах и досконально изученных клинических эффектах. Длительное (более 70 лет) нахождение препарата на фармакологическом рынке и высокая клиническая эффективность обусловлены антиаллергическим, противозудным, противоотечным, антиэкссудативным, седативным, местноанестезирующим и противовоспалительным действием этого представителя блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов I поколения [10].

За длительный период наблюдений и применения диметиндена малеат неоднократно подтверждал свою клиническую эффективность.

Получены убедительные результаты клинического исследования применения диметиндена малеата у детей при различных заболеваниях кожи, сопровождающихся зудом. В группу наблюдения вошли дети с проявлениями крапивницы, атопического дерматита, ветряной оспы, папулезного акродерматита, инсектной аллергии. На основании объективных и субъективных критериев сделано заключение, что диметиндена малеат эффективен в 87 % случаев и не вызывает значимых побочных эффектов [21].

Подобное исследование проведено отечественными дерматологами в 2006 году на базе Национального университета им. А.А. Богомольца. Доказана высокая эффективность применения диметиндена малеата при лечении аллергических дерматозов у детей. 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 препаратов диметиндена малеата за счет развития седативного эффекта устраняет эти проявления заболеваний кожи и способствует улучшению общего состояния и самочувствия ребенка, нормализации режима сна и бодрствования. Исследования подтвердили целесообразность использования этих препаратов перед ночным сном ребенка в связи с усилением зуда в вечернее и ночное время [15].

Выраженное противозудное и противовоспалительное действие подтверждено многочисленными клиническими исследованиями в разных странах мира. Так, еще в 1997 году получены данные об эффективности использования диметиндена малеата при лечении зуда, вызванного герпетическим вирусом *Varizella 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, что является косметическим дефектом и дополнительным стрессовым фактором для ребенка. Представленное исследование также помогло определить оптимальное дозирование препаратов диметиндена малеата при лечении кожного зуда у детей, продемонстрировав, что доза препарата 0,05 мг/кг/сутки по терапевтической эффективности не уступает дозе 0,1 мг/кг/сутки и практически исключает вероятность развития побочных эффектов [27].

По мнению аллергологов [19], благодаря быстро развивающемуся эффекту при пероральном приеме диметинден малеат является достойной альтернативой инъекционным формам антигистаминных препаратов для неотложной терапии острых аллергических реакций у детей, связанных с различными проявлениями инсектной аллергии. Получены

убедительные данные об эффективности диметиндена малеата в лечении рецидивирующих стенозирующих ларинготрахеитов у детей с аллергическим анамнезом.

Проведенное отечественными учеными клиническое исследование эффективности диметиндена малеата при лечении пищевой аллергии у детей раннего возраста подтвердило приоритетность выбора препарата при лечении аллергических заболеваний у детей раннего возраста и высокий профиль его безопасности [17].

В составе симптоматической терапии препарат нашел широкое применение в лечении острых респираторных заболеваний у детей разного возраста, применяется с целью влияния на назальную секрецию: уменьшает воспалительный отек слизистой, зуд в носу, чихание. При гипертермическом синдроме применение препарата возможно благодаря его способности потенцировать действие антипиретиков.

Проблема рационального назначения антигистаминных препаратов актуальна для врачей многих специальностей. Препараты этой группы наиболее часто назначают педиатры (58,2 %), аллергологи (23,5 %), отоларингологи (15,3 %), реже — врачи других специальностей (иммунологи, инфекционисты, офтальмологи, хирурги) [19].

В практике педиатра и аллерголога, которые сталкиваются с заболеваниями «атопического марша» уже на первом году жизни ребенка, выбор оптимального антигистаминного препарата является наиболее сложной проблемой. Необходимо учесть все возможные терапевтические и побочные эффекты препарата, выбрать оптимальную дозу, определить путь введения препарата и длительность курса лечения.

Существует ряд клинических ситуаций в педиатрической практике, когда оптимальным выбором являются антагонисты H_1 -рецепторов I поколения. Это прежде всего атопический дерматит, экзема, нейродермит, крапивница, сезонные аллергические риниты и конъюнктивиты, проявления инсектной аллергии.

Важнейшим критерием безопасности любого препарата является его возрастной ценз. Из всех антигистаминных препаратов I поколения только диметиндена малеат разрешен для применения детям с одного месяца жизни, что является показателем его высокой эффективности и безопасности.

Появление на фармацевтическом рынке Украины препарата Фенокит компании «Сперко» может решить проблему выбора эффективного препарата при лечении аллергических заболеваний у детей раннего возраста. Действующим веществом препарата является диметиндена малеат — блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов первого поколения.

Производители препарата (совместное испано-украинское фармацевтическое предприятие SPERCO) представили наиболее удобную форму его выпуска для детей раннего возраста — капли

для орального применения. Препарат отличается не только оптимальная форма выпуска, но и простота расчета необходимой дозы. Во флаконе содержится 20 мл препарата, в 1 мл раствора содержится 1 мг действующего вещества. Флакон с капельницей-дозатором позволяет точно дозировать лекарственное средство при приеме внутрь самым маленьким пациентам.

Суточная доза препарата составляет 0,1 мг (т.е. 2 капли) на 1 кг массы тела. Кратность применения препарата — 3 раза в сутки. Детям от 1 месяца до 1 года рекомендуемая доза составляет 3–10 капель 3 раза в сутки. Детям от 1 года до 3 лет — 10–15 капель 3 раза в сутки. Детям от 3 до 12 лет — 15–20 капель 3 раза в сутки. Взрослым и детям старше 12 лет — 20–40 капель 3 раза в сутки.

К достоинствам препарата можно отнести приятный вкус, отсутствие в составе ароматических добавок. Капли можно добавлять в бутылочку с детским питанием непосредственно перед кормлением, не подвергая воздействию высоких температур. Возможен прием препарата в неразведенном виде, с ложечки, если ребенок находится на естественном вскармливании и такая форма приема препарата удобна ребенку.

Побочные эффекты терапии диметиндена малеатом

Анализ многочисленных исследований убедительно подтверждает высокий уровень безопасности препарата, что делает возможным его применение у детей с 1 месяца жизни. Из немногочисленных побочных явлений встречаются такие, как сонливость, раздражительность, вялость, фарингеальный отек, сыпь, сухость во рту, головокружение, тошнота.

Выводы

Таким образом, диметиндена малеат — H_1 -антигистаминный препарат I поколения — обладает высоким профилем эффективности, безопасности и переносимости при лечении аллергических заболеваний у детей раннего возраста. Препарат Фенокит компании «Сперко» (действующее вещество — диметиндена малеат) способен оказывать антиаллергическое, противозудное, противоотечное, антиэкссудативное, седативное и противовоспалительное действие. Терапия с применением препарата Фенокит эффективно подавляет клинические проявления атопического дерматита, крапивницы, экземы, дерматологические проявления гастроинтестинальной и инсектной аллергии. Диметиндена малеат можно считать препаратом выбора для детей первого года жизни при лечении инфекционных и аллергических заболеваний кожи, сопровождающихся кожным зудом и нарушением общего состояния ребенка. Доступная цена, удобная форма выпуска, простота и точность дозирования препарата Фенокит позволят ему занять достойное место в арсенале лекарственных средств, применяемых в педиатрии.

Своевременное и обоснованное включение эффективного и безопасного блокатора H_1 -гистаминовых рецепторов в комплексное лечение детей с проявлениями аллергии не только позволит добиться нивелирования симптомов заболевания, но и может приостановить дальнейшее развитие «атопического марша».

Конфликт интересов. Не заявлен.

References

1. Abaturov AE, Borysova TP. A differentiated approach to the prescription of antihistamines in allergic diseases in childhood. *Zdorov'e rebenka*. 2016;(73):121-127. doi: 10.22141/2224-0551.5.73.2016.78309. (in Russian).
2. Abaturov AE, Borysova TP. Optimum choice of an antihistamine drug for allergic diseases in children. *Zdorov'e rebenka*. 2017;12(1):81-89. (in Russian).
3. Abaturov AE, Vysochina IL. The importance of antihistamines in the treatment of allergic diseases in children. *Zdorov'e rebenka*. 2011;(33):100-102. (in Russian).
4. Abaturov AE, Krivusha EL, Babich VL. Antihistamines in the treatment of allergic rhinitis in children. *Zdorov'e rebenka*. 2018;13(1):68-79. (in Russian).
5. Antipkin IuG, Umanets TR, Lapshin VF, et al. Bronchial asthma combined with allergic rhinitis in children: the place of antihistamines in treatment. *Astma i Allergii*. 2014;(4):60-65. (in Russian).
6. Balabolkin II. Early treatment of children with atopy. *Pediatrics*. 2005;84(2):54-59. (in Russian).
7. Baranov AA, Balabolkin II, Subbotina OA. *Gastrointestinal'naia pishchevaia allergiia u detei [Gastrointestinal food allergy in children]*. Moscow: Dinastii; 2010. 172 p. (in Russian).
8. Borysova TP. The approach to the choice of antihistamine in the treatment of allergic diseases and states in pediatric practice. *Zdorov'e rebenka*. 2015;(68):33-37. (in Russian).
9. Girina AA, Zaplatnikov AL. Atopic march and antihistamines: is preventive therapy possible? *RMJ*. 2012;20(2):72-76. (in Russian).
10. Dohmeyer T. Urgency and more than 40 years of experience in using dimethindene maleate. *Vrach*. 2012;(4):51-54. (in Russian).
11. Emelyanov AV. Clinical use of H_1 -antihistamines. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(4):74-81. (in Russian).
12. Kondurina EG, Elkina TN, Gribanova OA, Tatarenko IuA. First generation antihistamines in pediatric practice. *RMJ*. 2011;19(22):1357-1360. (in Russian).
13. Kosenko IM. Antihistamines: rational use in pediatric practice. *Pediatrics*. Supplement to the journal *CONSILIUM MEDICUM*. 2013;(2):67-71. (in Russian).
14. Lasitsa OI, Okhotnikova EN, Gudzi Mlu. Modern aspects of the pharmacotherapeutic effect on the course of the allergic march. *Sovremennaya Peditriya*. 2006;(12):56-61. (in Russian).
15. Leonova MV, Dvornikov AS, Skripkina PA, Minkina OV, Gaidina TA. Antihistamines in treatment of chronic urticaria. Review of modern recommendations. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(19):48-57. (in Russian).
16. Marushko JV, Shef GG. The efficiency Fenistil preparation application at early age children with the food allergy. *Sovremennaya Peditriya*. 2008;4(21):182-183. (in Ukrainian).
17. Mikhailov IB. *Klinicheskaia farmakologiiia – osnova ratsional'noi farmakoterapii: rukovodstvo dlia vrachei [Clinical pharmacology is the basis of rational pharmacotherapy: a guide for doctors]*. SPb: Foliant; 2013. 546 p. (in Russian).
18. Polos'iants OB. Review of the 1st and 2nd generations antihistamines, rational approach to use in clinical practice. *Lechaschii Vrach*. 2011;(7):66-69. (in Russian).

19. Reviakina VA. Antihistamines in clinical practice. Discussion issues. The doctor's view on the usual drugs. *Lechaschii Vrach*. 2011;(4):13-18. (in Russian).
20. Terek E, Catona M. The use of dimethindene maleate in various itchy skin diseases in childhood. *Lechaschii Vrach*. 2011;(4):86-87. (in Russian).
21. Fedoskova TG. Antihistamines: myths and reality. *Effective Pharmacotherapy*. 2014;(5):28-34. (in Russian).
22. Amat F, Soria A, Tallon P, et al. New insights into the phenotypes of atopic dermatitis linked with allergies and asthma in children: An overview. *Clin Exp Allergy*. 2018 Apr 20. doi: 10.1111/cea.13156.
23. Böhme TM, Keim C, Kreutzmann K, et al. Structure-activity relationships of dimethindene derivatives as new M2-selective muscarinic receptor antagonists. *J Med Chem*. 2003 Feb 27;46(5):856-67. doi: 10.1021/jm020895l.
24. Lødrup Carlsen KC, Rehder EM, Skjerven HO, et al. Preventing Atopic Dermatitis and ALLergies in Children - the PreventADALL study. *Allergy*. 2018 Apr 30. doi: 10.1111/all.13468.
25. Church MK. Allergy, Histamine and Antihistamines. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;241:321-331. doi: 10.1007/164_2016_85.
26. Čosićkić A, Skokić F, Selimović A, et al. Development of Respiratory Allergies, Asthma and Allergic Rhinitis in Children with Atopic Dermatitis. *Acta Clin Croat*. 2017 Jun;56(2):308-317. doi: 10.20471/acc.2017.56.02.15.
27. Englisch W, Bauer CP. Dimethindene maleate in the treatment of pruritus caused by varicella zoster virus infection in children. *Arzneimittelforschung*. 1997 Nov;47(11):1233-5.
28. World Allergy Organization. World Allergy Week 2018. Available from: <http://www.worldallergy.org/resources/world-allergy/world-allergy-week-2018>.
29. Hughes-Formella BJ, Filbry A, Gassmueller J, Rippke F. Anti-inflammatory efficacy of topical preparations with 10% hamamelis distillate in a UV erythema test. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2002 Mar-Apr;15(2):125-32. doi: 10.1159/000049400.
30. Kewalramani A, Bollinger ME. The impact of food allergy on asthma. *J Asthma Allergy*. 2010 Jul 28;3:65-74.
31. Kirchhoff CH, Kremer B, Haaf-von Below S, Kyrein HJ, Mösger R. Effects of dimethindene maleate nasal spray on the quality of life in seasonal allergic rhinitis. *Rhinology*. 2003 Sep;41(3):159-66.
32. Kiss R, Keserű GM. Structure-based discovery and binding site analysis of histamine receptor ligands. *Expert Opin Drug Discov*. 2016 Dec;11(12):1165-1185. doi: 10.1080/17460441.2016.1245288.
33. Krogulska A, Dynowski J, Funkowicz M, Malachowska B, Wąsowska-Królikowska K. Prevalence and Clinical Impact of IgE-Mediated Food Allergy in School Children With Asthma: A Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge Study. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015 Nov;7(6):547-56. doi: 10.4168/aaair.2015.7.6.547.
34. Monczor F, Fernandez N. Current Knowledge and Perspectives on Histamine H1 and H2 Receptor Pharmacology: Functional Selectivity, Receptor Crosstalk, and Repositioning of Classic Histaminergic Ligands. *Mol Pharmacol*. 2016 Nov;90(5):640-648. doi: 10.1124/mol.116.105981.
35. 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 Nov-Dec;48(6):615-20.
36. Porcaro F, Corsello G, Pajno GB. SLIT's Prevention of the Allergic March. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018 Apr 21;18(5):31. doi: 10.1007/s11882-018-0785-7.
37. Shaker M. New insights into the allergic march. *Curr Opin Pediatr*. 2014 Aug;26(4):516-20. doi: 10.1097/MOP.0000000000000120.
38. Silverberg NB, Durán-McKinster C. Special Considerations for Therapy of Pediatric Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*. 2017 Jul;35(3):351-363. doi: 10.1016/j.det.2017.02.008.
39. Wolkerstorfer A, Wahn U, Kjellman NI, Diepgen TL, De Longueville M, Oranje AP. Natural course of sensitization to cow's milk and hen's egg in childhood atopic dermatitis: ETAC study group. *Clin Exp Allergy*. 2002 Jan;32(1):70-3. doi: 10.1046/j.0022-0477.2001.01265.x.

Получено 20.04.2018 ■

Кривуша О.Л., Агафонова О.О., Токарева Н.М., Бабич В.Л.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

Ефективність антигістамінних препаратів I покоління при лікуванні алергічних захворювань у дітей

Резюме. У статті викладені сучасні відомості про клінічне застосування, ефективність та безпеку використання представника першого покоління H₁-антигістамінних препаратів — диметиндена малеату. Подана стисла характеристика препарату, вказані основні показники його фармакокінетики та фармакодинаміки. Акцентовано увагу на основних фармакологічних механізмах клінічних ефектів препарату. Проведено аналіз результатів клініч-

них досліджень із застосуванням диметиндена малеату при алергічних та інфекційних захворюваннях шкіри у дітей. Надані основні фармакологічні властивості та характеристика препарату Фенокіт, який нещодавно з'явився на фармацевтичному ринку України, обґрунтовані основні показання до призначення препарату.

Ключові слова: діти; алергічні захворювання; atopічний дерматит; H₁-антигістамінні препарати; лікування

A.E. Abatur, E.L. Krivusha, E.A. Agafonova, N.M. Tokareva, V.L. Babich

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

The effectiveness of first-generation antihistamines in the treatment of allergic diseases in children

Abstract. The article presents modern information on the clinical application, effectiveness and safety of the first-generation H₁-antihistamine — dimetindene maleate. A brief description of the drug is given, the main indicators of its pharmacokinetics and pharmacodynamics are described. The attention is focused on the main pharmacological mechanisms of the clinical effects of the drug. An analysis of the results of clinical studies using

dimetindene maleate in allergic and infectious diseases of the skin in children has been carried out. A brief description is given of the drug Phenokit appeared on the pharmaceutical market of Ukraine, the main indications for its administration are substantiated.

Keywords: children; allergic diseases; atopic dermatitis; H₁-antihistamines; treatment