

АКТУАЛЬНОСТЬ И ОПЫТ БОЛЕЕ ЧЕМ 40-ЛЕТНЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ДИМЕТИНДЕНА МАЛЕАТА

Т. Добмейер, доктор медицинских наук, профессор Фридрихсдорф, Германия
E-mail: redvrach@rusvrach.ru

В обзоре представлен анализ исследований по изучению эффективности диметиндена малеата у пациентов с различными заболеваниями, сопровождающимися зудом.

Ключевые слова: аллергические реакции, H_1 -антигистаминовые средства, диметиндена малеат, местноанестезирующий эффект.

Гистамин как медиатор воспаления имеется практически во всех тканях человека, но в наибольшем количестве — в коже, легких и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Находящийся в тучных клетках или базофильных лейкоцитах гистамин высвобождается в результате дегрануляции, вызываемой механическими (повреждение), иммунными (IgE-реакции гиперчувствительности) или химическими (соединения, высвобождающие гистамин) факторами.

Имеются 3 типа гистаминовых рецепторов: H_1 , H_2 и H_3 . В настоящее время их локализация в тканях и фармакологические эффекты хорошо изучены. H_1 -рецепторы отвечают в основном за сужение крупных сосудов, сокращение мышц, бронхов и кишечника и, что наиболее важно, за периферические, поверхностные гистаминовые реакции, за усиление тока лимфы и сокращение клеток эндотелия. Эти сокращения ведут к повышению тканевой проницаемости и в результате — к истечению плазмы в ткани. Патолофизиологическим последствием являются болезненные, зудящие пустулы и воспалительная гиперемия вне зависимости от начального стимула, высвобождающего гистамин. Поэтому H_1 -антигистаминные препараты показаны для лечения различных заболеваний, сопровождающихся зудом: от аллергических реакций до ветряной оспы и более специфических симптомов, таких как аллергический ринит или УФ-эритема.

Показания для перорального применения диметиндена малеата:

- устранение зуда различного происхождения: эндогенный зуд, экзема, зудящие дерматозы, укусы насекомых, ветряная оспа, крапивница;
- симптоматическое лечение сезонного (сенная лихорадка) и круглогодичного аллергического ринита;
- симптоматическое лечение аллергии на пищевые продукты и лекарственные средства. Предупреждение аллергических реакций во время десенсибилизирующей терапии.

Фармакологическая активность диметиндена малеата осуществляется главным образом за счет конкурентного H_1 -антигистаминного

эффекта, который показан *in vitro* с использованием радиолигандного связывания, на функциональных препаратах органов, а также в экспериментах *ex vivo*.

Л. Вильямс показал аффинитет энантиомеров диметиндена малеата к центральному нейротрансмиттерным рецепторам в 21 различном определении радиолигандного связывания. По связыванию с H_1 -рецепторами R(-)-диметиндена малеата его IC_{50} -составляла 3 нМ (эутомер), S-(+)-энантиомера 250 нМ (дистомер): отсюда эудисмическое отношение примерно 0,01.

Диметиндена малеат конкурентно тормозил вызываемые гистамином сокращения мышц на препаратах подвздошной кишки морских свинок при ED_{50} , сравнимом со значениями при радиолигандном исследовании (рацемат: 6,5 нг/мл, примерно 20 нМ; RA_2 9,05), а также на препаратах трахеи морских свинок (RA_2 8,39) и препаратах аорты кролика (RA_2 9,12). Диметиндена малеат по активности превосходил классические H_1 -антигистаминные средства — фенирамин, хлорфенирамин, трипеленамин [1]. Кроме того, все препараты обнаружили неконкурентное взаимодействие, но в более высоких концентрациях. Показатель pD_2 для рацемата составлял 6,31 (подвздошная кишка морских свинок) и 7,99 (аорта кроликов) соответственно [2]. Различия для энантиомеров, показанные *in vitro*, были подтверждены и в данных опытах (см. таблицу) [1].

У диметиндена малеата способность высвобождать гистамин не выявляется при его использовании до миллимолярных концентраций (в противоположность другим хорошо известным антигистаминным средствам типа астемизола) [3, 4]. Более того, *ex vivo* выраженный стабилизирующий эффект диметиндена малеата в отношении тучных клеток проявляется в микромолярных концентрациях на препарате перитонеальных тучных клеток крыс с моделью сахарного диабета [5].

Аффинитет к H_1 -рецепторам в наномолярных концентрациях показан только при радиолигандном связывании. Эти результаты в дальнейшем подтверждены функциональными экспериментами при использовании стандартной техники в условиях *in vitro* и *in vivo* для вызываемых гистамином местных и системных реакций. Как типичное H_1 -антигистаминное средство диметиндена малеат не влияет на секрецию кислоты в желудке. Хотя многие исследования проведены около 30 лет назад, они не потеряли своей научной значимости. В ряде случаев их результаты подтверждены более поздними работами.

Диметиндена малеат имел наивысшую (по сравнению со всеми антигистаминными средствами) антибрадикининную активность на препарате подвздошной кишки морских свинок. В сравнении с промезазином ED_{50} составила соответственно 70 и 20 нг/мл, а для промезазина и клемастина — 1000 и 1500 нг/мл. Однако на препарате матки крыс те же ав-

Значения RA_2 для энантиомеров диметиндена малеата на различных моделях *ex vivo*

Препарат	RA_2 для	
	R(-)-диметиндена малеата	S-(+)-диметиндена малеата
Подвздошная кишка морских свинок	9,96	7,38
Трахея морских свинок	9,02	7,53
Аорта кроликов	9,46	6,25
Коронарная артерия свиней	10,07	-

торы не обнаружили существенной антибрадикининовой активности [6, 7].

Описано местноанестезирующее действие диметиндена малеата (0,25% водный раствор) при нанесении на роговицу кроликов, тогда как внутрикожное его введение морским свинкам (0,1–0,2%) не давало такого эффекта [8]. Предварительное применение препарата в виде геля в концентрации 0,05–0,5% под давящей повязкой предупреждало отек, вызываемый УФ-облучением или травмой у крыс и морских свинок [9, 10].

У 57 детей проведено двойное слепое сравнение эффективности диметиндена малеата с плацебо при рецидивирующем ложном крупе. Параметры регистрации были хорошо стандартизированы (балльная оценка тяжести крупа, уровень IgE, длительность госпитализации). Интересно, что группа с высоким уровнем IgE значительно лучше реагировала на диметиндена малеат, чем группа плацебо ($p < 0,005$), что оценили по тяжести крупа и срокам госпитализации. С другой стороны, не выявлено существенного улучшения в подгруппе с нормальным содержанием IgE. Это позволяет предположить, что антигистаминный эффект диметиндена малеата (но не неспецифический седативный эффект) является основанием для его применения при лечении рецидивирующего ложного крупа аллергической этиологии [11].

Некоторый местноанестезирующий эффект, сравнимый с таковым у лидокаина, выявлен у здоровых добровольцев ($n=24$), у которых до лазерной алгизиметрии использовали диметиндена малеат под окклюзивной повязкой (в течение 45 мин) [12, 13].

Слабый антихолинергический эффект диметиндена малеата может быть причиной побочного действия, возникающего при чрезмерно высоких дозах, используемых в токсикологических исследованиях. Какого-либо риска в результате фармакодинамических эффектов, не связанных с предложенными показаниями, не ожидается. Наоборот, местноанестезирующее действие диметиндена малеата может иметь положительное значение при местном лечении зудящих кожных дерматозов.

В двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном исследовании у здоровых добровольцев ($n=8$) диметиндена малеат в дозе 4 мг (внутри) значительно ослаблял развитие пустул и воспалительной гиперемии в ответ на внутрикожное введение гистамина по сравнению с контролем. Время минимального защитного эффекта (MRT) составило примерно 13 ч, вне зависимости от пути введения. MRT диметиндена малеата в отношении характеристики «концентрация в плазме – время» было 5 ч [14, 15].

Предупреждение волдырей и воспалительной гиперемии (вызываемых гистамином), а также хорошая переносимость диметиндена малеата при длительном применении показана в плацебоконтролируемом простом слепом нерандомизированном исследовании у 18 здоровых добровольцев. Препарат применяли в дозе 4 мг в 1 прием каждый вечер в течение 12 нед. Существенных изменений параметров безопасности, включая биохимию и гематологию, не возникало. В то же время показано значимое ($p < 0,05$) уменьшение волдырей и воспалительной гиперемии по сравнению с показателями в группе плацебо [31].

В Германии в многоцентровом рандомизированном параллельном исследовании (участвовало 12 клиник) определяли эффективность диметиндена малеата по разработанному [1] показанию: зуд в сочетании с ветряной оспой

(у 112 детей). Дозировка составляла 0,75 мг и 1 мг препарата 3 раза в день у детей в возрасте соответственно 3–6 и 6–10 лет. Показан положительный в отношении зуда эффект препарата в примененных дозах. Из побочных эффектов в группе с диметиндена малеатом отмечены слабость и в 1 случае – потеря аппетита. В группе с терфенадином слабость была выражена в меньшей степени, но в этой группе 2 больных вышли из исследования в связи с неэффективностью препарата [16]. Положительное влияние диметиндена малеата на зуд при ветряной оспе был подтвержден в плацебоконтролируемых многоцентровых исследованиях, проведенных в соответствии с GCP у 128 больных (в возрасте 1 года – 6 лет) препарат применяли в дозе от 0,05 до 0,1 мг/кг, разделенной на 2 приема. Эффективность оценивали врачи и родители [16–18].

В ряде клинических исследований показана эффективность диметиндена малеата при аллергическом рините. В некоторых ранних исследованиях в параллельных группах больных, а также в перекрестном изучении субъективно оценивали интенсивность ринореи, число приступов чиханья и интенсивность конъюнктивита до и через 1 нед применения диметиндена малеата или плацебо. При том и другом дизайне улучшение симптомов отмечено у 60–66% больных в группе с диметиндена малеатом и у 20–30% пациентов на фоне плацебо [19].

Эффективность и переносимость диметиндена малеата при лечении сезонного аллергического ринита у детей в возрасте от 6 до 18 лет изучена в плацебоконтролируемом рандомизированном многоцентровом исследовании в Германии. Диметиндена малеат в дозе 4 мг в день или плацебо применяли у 119 больных с аллергическим ринитом (в основной группе – 58 пациентов, в группе плацебо – 61). Оценивали в баллах тяжесть симптомов со стороны носа и глаз. По основному параметру эффективности – влиянию на показатели тяжести – на 3-й день лечения диметиндена малеат значимо превосходил плацебо ($p=0,0098$). Нежелательные явления, включая чувство усталости, в основной группе возникали незначительно чаще. Серьезных побочных реакций не отмечено. Сделан вывод об эффективности и безопасности диметиндена малеата при лечении аллергического ринита даже у молодых пациентов в возрасте от 2 до 6 лет [20].

Изучено защитное действие диметиндена малеата в дозе 4, 6 и 8 мг или плацебо у больных при тесте провокации гистамином бронхиальной гиперреактивности (модель поствакцинальных осложнений; пилотное исследование; в каждой группе – по 144 пациента). Частота предупреждения сужения бронхов возростала с 0/4 на фоне плацебо до 3/4 при использовании препарата в дозе 8 мг при 3-кратном его введении (за 8 ч до провокации, непосредственно перед ней и через 8 ч после провокации). Авторы сделали вывод, что диметиндена малеат эффективен в предупреждении гиперреактивности бронхов [21].

В плацебоконтролируемом двойном слепом клиническом исследовании определяли частоту периоперационных осложнений ($n=240$) в результате высвобождения гистамина в ответ на нагрузку раствором Рингера или гемакцелем. Комбинация 4 мг диметиндена малеата и 200 мг циметидана эффективно ($p < 0,0001$) предупреждала указанные нарушения. В крови определяли концентрацию гистамина для исключения случаев, не связанных с повышенным содержанием гистамина. Авторы пришли к выводу, что указанная комбинация может быть использована для рутинной антигистаминной профилактики [22].

Ваш малыш
заслуживает
самого лучшего

Но не аллергию



крепкое
здоровье

сыпь на коже



*С каждым днем ваш малыш растет и развивается... Он постоянно пробует новое. Иногда сложно предугадать, что может вызвать аллергическую реакцию. Фенистил Капли быстро помогают справиться с кожными проявлениями всех видов аллергии. Возможно применение с 1 месяца. Рекомендовано ведущими педиатрами.**

www.fenistil.ru

Ф Фенистил®
Трогательная забота Фенистил

 NOVARTIS

Новartis Консьюмер Хелс
Швейцария

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Изучали эффективность диметиндена малеата в дозе 4 мг (лекарственная форма для приема 1 раз в день) и астемизола в дозе 10 мг (рекомендованная суточная доза для взрослых) для лечения зудящих дерматозов различного генеза в клиническом исследовании в условиях GCP двойным слепым методом в параллельных группах больных [23]. Эффективность оценивали по состоянию кожи и субъективной шкале выраженности зуда и нарушений сна, вызванных зудом. Оба препарата показали хорошую переносимость без тяжелых или выраженных побочных реакций, включая различные биохимические показатели крови. Оценка по субъективной шкале показала, что диметиндена малеат вызывал только незначительные нежелательные явления (в 1 случае – легкая, проходящая седация и в 1 – покальвание в желудке в течение 10 мин), несколько превосходя в этом отношении препарат сравнения. Клиническая эффективность диметиндена малеата была выше по скорости наступления эффекта и оценке с помощью шкалы [24]. Эти результаты изучения эффективности и переносимости были подтверждены при использовании препарата в дозе 2,5 мг 2 раза в день у 42 больных с дерматозами, сопровождающимися зудом. Препаратом сравнения был также астемизол; эффективность оценивали исследователи и пациенты [25].

Проведено рандомизированное перекрестное сравнение диметиндена малеата в дозах 3 и 6 мг внутрь, хлорфенирамина малеата (12 мг) или плацебо у 60 здоровых добровольцев в Индии [26]. Активные препараты имели равную эффективность в отношении волдырей и воспалительной гиперемии, вызванной 2 мкг гистамина. У диметиндена малеата различие при дозах 3 и 6 мг было несущественным, поэтому стандартной дозой может быть 3 мг.

Сравнивали также клиническую эффективность диметиндена малеата и хлорфенирамина в двойном слепом многоцентровом исследовании у 93 больных (42 случая аллергического ринита) [27]. Исследование проведено в 22 центрах, иногда – на очень небольших группах (менее 4 больных). Однако группы существенно не различались по демографическим данным и тяжести состояния. Эффективность также оказалась сравнимой.

В другой работе сравнивали диметиндена малеат с дексхлорфенирамином простым слепым методом у 56 больных с сенной лихорадкой [28]. Симптомы со стороны рта, носа, глаз и легких оценивали по 4-балльной шкале. Диметиндена малеат значительно улучшал все симптомы, тогда как влияние дексхлорфенирамина на заложенность носа и ринорею полости носа было незначимым.

У 60 больных с зудящими дерматозами сравнивали диметиндена малеат и астемизол [29]. Исследование было открытым, так как диметиндена малеат применяли в дозе 2,5 мг 2 раза в день, а астемизол – в дозе 10 мг по утрам. Эффективность оказалась сравнимой в обеих группах, но диметиндена малеат начинал действовать быстрее.

При оценке результатов клинических исследований необходимо помнить об отсутствии до настоящего времени объек-

тивных методов количественного определения зуда. Поэтому для научно обоснованного заключения об эффективности H₁-антигистаминных препаратов принимают во внимание параметры оценки зуда – такие как визуальная аналоговая шкала, контроль с плацебо или параметры, сопровождающие зуд (волдыри и гиперемия).

В целом за последние 40 лет проведено около 60 клинических исследований диметиндена малеата более чем у 6000 больных с обоснованными протоколами, касающимися времени их выполнения. Для оценки таких исследований необходимы определенные стандарты. Однако материалы работ, выполненных до внедрения GCP, нельзя считать недостоверными. Такие исследования необходимо критически оценивать в отношении воспроизведения результатов и обработки данных с далеко идущими заключениями.

Обычная эффективная суточная доза диметиндена малеата в клинических исследованиях колебалась от 3 до 8 мг; использовали препарат от нескольких дней до нескольких месяцев. Наиболее длительное лечение продолжалось около 6 мес, о чем сообщено в одном из ранних исследований [19]. В различных клинических работах диметиндена малеат интенсивно изучали у детей: самый молодой пациент был в возрасте 1 мес.

В различных плацебоконтролируемых и сравнительных исследованиях были положительно оценены принципиальные показания для применения препарата: укусы насекомых, эндогенный зуд, экзема, зудящие дерматозы и крапивница.

Эффективность по показанию «зуд при ветряной оспе», показана при многоцентровом изучении у детей. В этом исследовании не было контрольной группы (плацебо), что может расцениваться как недостаток дизайна. Позднее в исследовании, проведенном по стандартам GCP у 128 детей, подтверждена эффективность препарата при зуде, а также показана его хорошая переносимость (было только 2 случая усталости в группе с диметиндена малеатом) [30].

Таким образом, оценивая результаты проведенных исследований, а также общий уровень беспокойности врачебного сообщества актуальностью использования седативных антигистаминных средств, нужно отметить практическую незаметность диметиндена малеата в пределах показаний. Кроме того (что немаловажно), препарат характеризуется широчайшей изученностью, что позволяет прогнозировать результаты и качество лечения.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

URGENCY AND MORE THAN 40 YEARS OF EXPERIENCE IN USING DIMETHINDENE MALEATE

Professor T. Dobmeyer, MD, Friedrichsdorf

The review analyzes trials of the efficacy of dimethindene maleate in patients with different diseases unaccompanied by itch.

Key words: allergic reactions, H₁-antihistamines, dimethindene maleate, local anesthetic effect.