

Актуальность и опыт более чем 40-летнего применения диметиндена малеата: обзор проведенных клинических исследований

Т.Добмейер
Фрейдрихсдорф

Гистамин как медиатор воспаления имеется практически во всех тканях человека, но в наибольших количествах в коже, легких и желудочно-кишечном тракте. Находящийся в тучных клетках или базофильных лейкоцитах гистамин высвобождается в результате дегрануляции, вызываемой механическими (повреждение), иммунными (иммуноглобулин – Ig – E реакции гиперчувствительности) или химическими (соединения, высвобождающие гистамин) факторами.

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

Показания для перорального применения диметиндена малеата

- Устранение зуда разного 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*.

Вильямс показал аффинитет энантиомеров диметиндена малеата к центральным нейротрансмиттерным рецепторам в 21 различном определении радиолигандного связывания. По связыванию с H_1 -рецепторами R(-)-диметиндена малеата его IC_{50} -составляла 3 нМ (энтомер), S-(+)-энантиомера – 250 нМ (дистомер); отсюда зудисмическое 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; pA_2 9,05), а также на препаратах трахеи морских свинок (pA_2 8,39) и препаратах аорты кролика (pA_2 9,12). Диметиндена малеат по активности превосходил классические H_1 -антигистаминные средства – фенирамин, хлорфенирамин, трипеленамин [1]. Кроме того, на всех препаратах обнаружено 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).

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 СД-крыс [4].

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 были проведены около 30 лет назад, они не потеряли научной значимости. Их результаты в ряде случаев были подтверждены более поздними работами.

Диметиндена малеат имел наивысшую антибрадикининую активность среди антигистаминных препаратов на препарате подвздошной кишки морских свинок, сравнимую с прометазинем: ED_{50} составляла 70 и 20 нг/мл соответственно, а для прометазина и клемастина – 1000 и 1500 нг/мл. Однако на препарате матки крыс те же авторы не обнаружили существенной антибрадикининовой активности [5, 6].

Описано местноанестезирующее действие (0,25% водный раствор) при нанесении на роговицу кроликов, тогда как внутрикожное введение морским свинкам (0,1–0,2%) не приводило к такому эффекту [7]. Предварительное применение препарата в виде геля в концентрации от 0,05 до 0,5% под давящей повязкой пред-

Значения pA_2 для энантиомеров диметиндена малеата на различных моделях *ex vivo*.

Препарат	pA_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	–

упреждало отек, вызываемый ультрафиолетовым облучением или травмой у крыс и морских свинок [8, 9].

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 по сравнению с плацебо ($p < 0,005$), что оценили по тяжести крупа и срокам госпитализации. С другой стороны, не выявили 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 [10].

Некоторый **местноанестезирующий эффект**, сравнимый с таковым у лидокаина, выявлен у здоровых добровольцев ($n=24$), которым до лазерной алгизиметрии наносили диметиндена малеат под окклюзивной повязкой (в течение 45 мин) [11, 12].

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 плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у здоровых добровольцев ($n=8$) диметиндена малеат в дозе 4 мг (внутрь) значительно ослабил **развитие пустул и воспалительной гиперемии** в ответ на внутрикожное введение гистамина по сравнению с контролем. Оценка течения во времени защитного эффекта позволила определить среднее время ответа, которое составляло примерно 13 ч, вне зависимости от пути введения. Среднее время ответа диметиндена малеата в отношении характеристики «концентрация в плазме» было 5 ч [13, 14].

Положительное действие препарата в предупреждении вызываемых гистамином волдырей и воспалительной гиперемии, а также хорошая переносимость при длительном применении показана в плацебо-контролируемом простом слепом нерандомизированном исследовании у 18 здоровых добровольцев. Препарат назначали в дозе 4 мг (оптимально рекомендуемая доза) 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 плацебо [15].

В Германии в многоцентровом ($n=12$) рандомизированном параллельном исследовании определяли эффективность диметиндена малеата по указанным в РХП показаниям – **зуд в сочетании с ветряной оспой у детей** ($n=112$). Дозировка составляла 0,75 мг или 1 мг препарата 3 раза в день у детей в возрасте 3–6 и 6–10 лет соответственно. При статистическом анализе показан положительный эффект препарата в обеих дозах в отношении зуда. Из побочных эффектов в группе с диметиндена малеатом отметили слабость и в 1 случае потерю 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 плацебо-контролируемых многоцентровых исследованиях, проведенных в соответствии со стандартом GCP (Good Clinical Practice) у 128 больных (1–6 лет). Препарат применяли в дозах от 0,05 до 0,1 мг/кг, разделенных на 2 приема. Эффективность оценивали врачи и родители [17–19].

В ряде клинических исследований показана эффективность диметиндена малеата **при аллергических**

ринитах. 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% на фоне плацебо [20].

Эффективность и переносимость диметиндена малеата при лечении сезонного аллергического ринита у детей в возрасте от 6 до 18 лет изучена в плацебо-контролируемом рандомизированном многоцентровом исследовании в Германии. Диметиндена малеат в дозе 4 мг в день или плацебо применяли у 119 больных с аллергическим ринитом (58 – активный препарат, 61 – плацебо). 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 [21].

Проведено изучение защитного действия диметиндена малеата в дозах 4, 6 и 8 мг или плацебо у больных при тесте провокации гистамином бронхиальной гиперреактивности (**модель поствакцинальных осложнений**): пилотное исследование, $n=144$ в каждой группе. Частота предупреждения сужения бронхов возрастала с 0/4 на фоне плацебо до 3/4 при использовании препарата в дозе 8 мг при 3-кратном введении препарата – за 8 ч до провокации, непосредственно перед провокацией и через 8 ч после провокации. Авторы сделали вывод, что диметиндена малеат эффективен в **предупреждении гиперреактивности бронхов** [22].

В плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании определяли частоту **періопераціонних осложнений** ($n=240$) в результате высвобождения гистамина в ответ на нагрузку раствором Рингера или Гемакцелем. Комбинация 4 мг диметиндена малеата и 200 мг циметидина эффективно ($p < 0,0001$) предупреждала указанные нарушения. Дизайн исследования был адекватным. 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 [23].

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 [24]. Эффективность оценивали по состоянию кожи и субъективной шкале выраженности зуда и нарушений сна, вызванных зудом. Оба препарата показали прекрасную переносимость без тяжелых или выраженных побочных реакций, включая различные биохимические показатели крови. По субъективной шкале диметиндена малеат вызывал только незначительные нежелательные явления (1 случай легкой, преходящей седации, 1 случай покалывания в желудке длительностью 10 мин), несколько превосходя в этом отношении препарат сравнения. Клиническая эффективность диметиндена малеата была выше по скорости наступления эффекта и по оценке с помощью шкалы [25]. 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, и эффективность оценивали исследователи и больные [26].

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. Активные препараты имели равную эффективность **в отношении волдырей и воспалительной гиперемии**, вызванной 2 мкг гистамина. У диметиндена малеата различие между дозировками в 3 и 6 мг было несущественным, и поэтому стандартной дозой может быть 3 мг [27].

Сравнивали также клиническую эффективность диметиндена малеата и хлорфенирамина в двойном слепом многоцентровом исследовании у 93 больных (42 случая аллергического ринита). Исследование проведено в 22 центрах, иногда на очень небольших группах (менее 4 больных). Однако группы существенно не отличались по демографическим данным и по тяжести состояния. Эффективность также оказалась сравнимой [28].

В другой работе сравнивали диметиндена малеат с дексхлорфенирамином простым слепым методом у 56 больных **с сенной лихорадкой**. Симптоматика 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 [29].

У 60 больных **с зудящими дерматозами** сравнивали диметиндена малеат и астемизол. 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 [30].

При оценке результатов клинических исследований необходимо помнить, что до настоящего времени нет объективных методов количественного определения зуда. Поэтому для научно обоснованного заключения об эффективности H_1 -антигистаминных препаратов необходимо принимать 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 6 тыс. больных с обоснованными протоколами для времени их выполнения. Для оценки таких исследований необходимы определенные стандарты. Однако нельзя считать недостоверными материалы работ, выполненных до внедрения GCP. Эти 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 при использовании в течение от нескольких дней и до нескольких месяцев. Наиболее длительное лечение продолжалось около 6 мес, о чем сообщено в одном из ранних исследований [20]. В разных клинических работах диметиндена малеат интенсивно изучался у детей: самый молодой пациент имел возраст 1 мес.

В разных плацебо-контролируемых и сравнительных исследованиях были положительно оценены **принципиальные показания**:

- укусы насекомых;
- эндогенный зуд;
- экзема;
- зудящие дерматозы;
- крапивница.

Эффективность по показанию **«зуд при ветряной оспе»** показана при многоцентровом изучении у детей. Это исследование не имело плацебо-контроля, что может рассматриваться как недостаток дизайна. Позднее проведено изучение по стандартам GCP у 128 детей, в котором подтверждена эффективность препарата при зуде, а также показана хорошая переносимость (только 2 случая усталости в группе с диметиндена малеатом).

Таким образом, оценивая результаты проведенных исследований, а также общий уровень обеспокоенности врачебного сообщества актуальностью использования седативных антигистаминных средств, стоит отметить

практическую незаменимость диметиндена малеата в пределах показаний. Кроме того, что немаловажно, препарат обладает широчайшей изученностью, что позволяет прогнозировать результаты и качество лечения.

Литература

1. Barrett WE et al. A pharmacologic investigation of dimethylpyrindene maleate (Forbital®). *Toxicol Appl Pharmacol* 1961; 3: 534–44.
2. Reinhardt D et al. H_1 -Receptor antagonists: comparative pharmacology and clinical use. *Klin Wochenschr* 1982; 60: 983–90.
3. Lau HYA et al. Dual effect of antihistamines on rat peritoneal mast cells: induction and inhibition of histamine release. *Agents Actions* 1985; 16: 176–8.
4. Liu WL et al. Inhibitory effect of the stereoisomers of dimethylpyrindene maleate (Fenistil®) on histamine release from rat peritoneal mast cells. *Agents Actions Special Conference Issue* 1992; p. 302–4.
5. Wexler L. A clinical evaluation of dimethylpyrindene. *Curr Ther Res* 1962; 4: 306–9.
6. Morimoto S et al. Comparative study on some pharmacological actions of 2-(1-[2-Dimethylaminoethyl]-3-indenyl) ethyl pyridine Maleate (Dimethylpyrindene maleate) and Chlorpheniramine maleate. *J Osaka City Med Center* 1965; 14: 19–30.
7. Plummer AJ et al. Forbital: experimental data. Report, 1960.
8. Leuschner F. Über pharmakologische Eigenschaften von Dimethylpyrindene (On pharmacological properties of Dimethylpyrindene). Report 0–10, 1972.
9. Galli A. Pharmacological assessment. Study of the antihistamine properties of Fenistil gel. Report, 1977.
10. Bibi H et al. Dimethylpyrindene maleate in the treatment of recurrent spasmodic croup. *Drugs Exptl Clin Res* 1984; 10: 141–5.
11. Schaffler K et al. Study to evaluate the anesthetic activity of local dimethylpyrindene maleate vs lidocaine and placebo using quantitative/objective algometry (LASER-SEPs) in healthy volunteers. Report, 1991.
12. Schaffler K et al. Evaluation of the local anesthetic activity of dimethylpyrindene maleate by means of laser algometry in healthy volunteers. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1992; 42 (2): 1332–5.
13. Rehn D et al. Effect-kinetic characterization of dimethylpyrindene maleate following oral administration (Fenistil, Tropfen). *Fundam Clin Pharmacol* 1990; 4: 673–83.
14. Rehn D et al. Time course of the effect of intravenous dimethylpyrindene maleate. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 137–41.
15. Witte PU et al. Investigation of the long-term tolerance and efficacy of dimethylpyrindene maleate (Fenistil 4 mg once a day, FOAD). Report, 1995.
16. Niederle J. A multicentre, randomised, open parallel, comparative study of the antipruritic effect and tolerability of Fenistil (dimethylpyrindene maleate) drops and Teldane (terfenadine) suspension in children with chickenpox (varicella). Report, 1990.
17. Bauer C-P. Dimethylpyrindene maleate in der Behandlung des Juckreizes bei Windpocken (Dimethylpyrindene maleate in the treatment of itching in chickenpox). *Der Kinderarzt* 1997; 28: 1–3.
18. Bauer C-P. Efficacy and tolerability of dimethylpyrindene maleate solution (DMM; Fenistil drops) in two different concentrations vs. placebo in children suffering from chicken-pox. Report, 1997.
19. Englisch W et al. Dimethylpyrindene maleate in the treatment of pruritus caused by Varicella zoster virus infection in children. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1997; 47 (11): 1233–5.
20. Morsbach P. Behandlungsergebnisse mit dem Antihistaminikum Fenistil (Treatment results of the antihistamine Fenistil). *Praxis* 1962; 51: 232–6.
21. Balda H et al. Efficacy and tolerance of dimethylpyrindene maleate pellets (DMM, Fenistil-OAD) vs placebo in patients with a body mass between 35 kg and 43 kg suffering from seasonal allergic rhinitis. Report, 1998.
22. Huckauf H et al. Evaluation of a protective effect of dimethylpyrindene maleate (Fenistil drops) following a histamine-induced broncho-constriction in volunteers with bronchial hyperreactivity. Report, 1994.
23. Lorenz W et al. Incidence and clinical importance of perioperative histamine release: randomised study of volume loading and antihistamines after induction of anaesthesia. *Lancet* 1992; 343: 933–40.
24. Mutschler E et al. Chapter 2.9: Tissue hormones, in: *Drug Actions – Basic Principles And Therapeutic Aspects*. Medpharm, CRC Press Boca Raton, Ann Arbor, Boston, 1995.
25. Petruzzellis V. Employ of Fenistil once-a-day (=FOAD), sustained-release 4 mg capsules, in the treatment of itching in patients with eczema. Double-blind controlled study versus the active drug. Report, 1990.
26. Mesquita-Guimaraes J et al. Dimethylpyrindene versus astemizole in the treatment of itching eczematous disorders: a randomized, double-blind, comparative trial. *Eur J Dermatol* 1994; 4: 202–6.
27. Bhatt AD et al. Comparative Effect of dimethylpyrindene maleate and chlorpheniramine maleate on histamine-induced wheal and flare. *J Int Med Res* 1991; 19: 479–83.
28. Simpson-Laing J. Fenistil retard in pruritus. A double-blind comparative trial with sustained release chlorpheniramine maleate in general practice. Report, 1985.
29. Poisson A et al. Essai en simple insu d'un nouvel antihistaminique: Le maleate de dimethylpyrindene dans la pollinose (Assay on a simple unknown new antihistaminic: Dimethylpyrindene maleate in pollinosis). *Gaz Med Fr* 1984; 91: 65–70.
30. Kiehn R et al. Fenistil-Retard versus Hismanal bei Patienten mit chronisch-juckenden Dermatosen (Fenistil retard vs. Hismanal by patients with chronic itching dermatoses). *Allergol* 1987; 11: 512–5.