

# ДИМТИНДЕН МАЛЕАТ В ЛЕЧЕНИИ ЗУДА, ОБУСЛОВЛЕННОГО ИНФЕКЦИЕЙ ВИРУСА VARIZELLA ZOSTER У ДЕТЕЙ

Вернер Энглиш и Карл-Петер Бауэр

Компания Novartis Consumer Health GmbH, Мюнхен, и детская клиника LVA Верхней Баварии, Гайссах (Германия)

**Обзор.** Исследовались эффективность и переносимость диметинден малеата (CAS 3614-69-5, ДММ, Фенистил®) в форме капель при лечении зуда у детей, страдающих ветряной оспой, с использованием двух разных доз диметинден малеата и плацебо. В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование было включено 128 детей в возрасте от 1 до 6 лет. Пациенты принимали препарат ДММ в дозе 0,1 мг/кг/сут, или 0,05 мг/кг/сут, или плацебо, соответственно. Все пациенты применяли имеющийся в продаже вяжущий лосьон для местного лечения кожных поражений. Основным критерием эффективности было изменение оценки тяжести зуда (в баллах) к концу лечения по сравнению с исходным уровнем, который оценивался как площадь под исходным уровнем (AUB). Показано статистически значимое превосходство в снижении тяжести зуда при лечении обеими дозами препарата ДММ по сравнению с плацебо. Статистически достоверных различий между двумя группами лечения препаратом ДММ не было.

**Ключевые слова:** антигистаминные препараты, CAS 3614-69-5, ветряная оспа, диметинден малеат, Фенистил® капли, переносимость, зуд.

## 1. Введение

Ветряная оспа — одно из наиболее частых инфекционных вирусных заболеваний у детей, вызванное вирусом герпеса человека 3 типа (HHV-3), также известным как вирус *Varizella zoster* (VZV).

98% случаев заболевания наблюдается у детей младше 14 лет. Пик заболеваемости приходится на конец зимы и начало весны. Ветряная оспа высококонтагиозна, поэтому подавляющее большинство взрослых людей в западных странах являются носителями антител против вируса *Varizella zoster*. VZV проникает в организм через нос и ротоглотку. Инкубационный период составляет 12–16 дней. Во время фазы вирусемии VZV распространяется по всему организму и попадает в кожу — место своего размножения.

После продромальной стадии, которая длится от 24 до 36 часов, заболевание характеризуется главным образом обильными высыпаниями на коже, сохраняющимися в течение приблизительно 8–10 дней, причем папулы превращаются в пузырьки, пустулы и корочки. Эти поражения на разных стадиях развития могут одновременно присутствовать у одного пациента. Высыпания на коже локализируются главным образом на лице, голове и на туловище, в меньшем количестве выявляются на конечностях.

Высыпания на коже сопровождаются обычно сильным зудом, который является основной причиной плохого самочувствия пациентов. Зуд служит причиной настойчивой потребности в расчесывании, а это вызывает ухудшение кожных поражений с суперинфекцией, ведущей к образованию импетиго, рожистого воспаления, фурункулов и рубцов [4,7].

Кроме того, ощущение зуда может привести к раздражительности, возбуждению и даже бессоннице. Следовательно, симптоматическое лечение зуда имеет первостепенное значение в терапевтическом подходе при ветряной оспе. Это осуществляется путем использования местных средств или антигистаминных препаратов для приема внутрь [4]. До настоящего времени отсутствуют клинические данные, которые подтверждают эффективность антигистаминных препаратов в этой ситуации.

Диметинден малеат (ДММ, 2-{1-[2-(2-диметиламиноэтил)-инден-3-ил]-этил}-пиридин малеат, CAS 3614-69-5) представляет собой сильный антагонист H1-рецепторов, клиническая эффективность которого при зуде, обусловленном аллергическими заболеваниями, хорошо установлена.

ДММ капли<sup>1)</sup> широко используются в течение уже десяти лет, в том числе у детей после одного года.

Ветряная оспа является наиболее частой причиной назначения детям капель ДММ.

Несмотря на наличие продолжительного опыта успешного клинического применения капель ДММ, в клинических исследованиях имеется лишь небольшое количество данных, касающихся детей [1].

Рекомендуемая схема дозирования для детей зависит от возраста. Дети в возрасте от 1 до 8 лет должны принимать от 10 до 15 капель три раза в сутки, а после 9 лет — 20 капель три раза в сутки. Принимая во внимание рекомендуемые дозы в соответствии с возрастом, и рассчитывая дозы в соответствии с массой тела, дозировки, которые могут теоретически применяться, колеблются в пределах от 0,05 мг/кг/сут до 0,17 мг/кг/сут.

Это плацебо-контролируемое исследование проводилось для доказательства общей эффективности ДММ при симптоматическом лечении зуда при ветряной оспе. Дополнительной целью являлось подтверждение рекомендуемых дозирования.

## 2. Методы

128 амбулаторных пациентов европейской расы в возрасте от 1 до 6 лет были включены в двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование IV фазы в параллельных группах с тремя группами лечения. Исследование проводилось в 12 педиатрических центрах в Германии в соответствии с Европейским руководством по GCP, государственным законом защиты данных и при соблюдении государственных и европейских примечаний к руководству, а также Хельсинской Декларации и ее поправок [5]. Протокол был проверен Комитетом по этике Генерально-

<sup>1)</sup> Фенистил® капли; производитель: Компания Novartis Consumer Health GmbH, Мюнхен (Германия).

го медицинского совета Баварии. Участники исследования и их родители были информированы о цели и риске исследования, и родители дали письменное информированное согласие.

Пациенты лечились в 12 центрах и были случайным образом распределены в одну из трех групп. Пациенты в разных группах принимали или DMM капли в концентрации 1 мг/мл (DMM 1, серия # V 8A), или 0,5 мг/мл (DMM 0,5, серия # V 9A), или плацебо (серия # V 10). Количество капель, которое они должны были принимать, соответствовало массе тела пациентов. В результате дозировка DMM составила 0,1 мг/кг/сут и 0,05 мг/кг/сут соответственно. Для средних нормальных значений длины и массы тела [6] эта дозировка соответствовала 0,625 мг/м<sup>2</sup> в сутки и 0,312 мг/м<sup>2</sup> в сутки соответственно [2]. Приблизительно 1/3 общей суточной дозы должна была приниматься утром, и приблизительно 2/3 должны были приниматься вечером. Все пациенты применяли имеющийся в продаже вяжущий лосьон (Tannosynt® лосьон, произведенный компанией Nergal, Райнбек, Германия); серия # 529701 и 529711, действующее вещество: танин (синтетический) 1 г на 100 г взбалтывающей микстуры) для местного лечения поражений кожи.

По демографическим данным 128 пациентов в DMM 1 группе, DMM 0,5 группе и группе плацебо, средний возраст составил 3,7, 3,6 и 4,0, соответственно, при разбросе от 1 до 6 лет во всех группах. Средняя масса тела пациента составляла 17,3 кг, 17,5 кг и 18,4 кг соответственно, при разбросе от 10 до 35 кг. Средний рост детей составлял 104,7 см, 104,0 см и 106,7 см соответственно, при разбросе от 75,0 см до 126,0 см. В группе DMM 1 был 41 пациент — 15 мальчиков и 26 девочек, в группе DMM 0,5 было 42 пациента — 18 мальчиков и 24 девочки и в группе плацебо было 45 пациентов — 22 мальчика и 23 девочки.

Лечение пациентов было запланировано на одну неделю (8, 2 дня), в соответствии с естественным изменением интенсивности ощущения зуда, вызванного инфекцией VZV. Лечение должно было начинаться в пределах 24 часов после включения в исследование. Все исследователи были педиатрами. Они должны были исключить всех детей, страдающих зудом, обусловленным не VZV-инфекцией, и все сложные случаи. Пациенты, предварительно лечившиеся препаратами, которые могут взаимодействовать с DMM, и пациенты, принимающие противовирусные препараты, не подходили для этого исследования.

Пациенты должны были встретиться с исследователем дважды. При включении в исследование (визит 1) и в конце фазы лечения (визит 2) исследователь проводил общий осмотр каждого пациента и оценивал зуд, следы от расчесов и суперинфекцию на коже. В конце участия пациента в исследовании исследователь также оценивал общую эффективность и переносимость определенных препаратов. Зуд оценивался с помощью 4-балльной шкалы, с диапазоном от «отсутствие зуда» до «зуд преобладает». Следы от расчесов оценивались количественно как отсутствующие, 0–10, 11–30 и >30. Суперинфекция на коже оценивалась как отсутствующая и присутствующая. Общая эффективность и переносимость оценивались с помощью 5-балльной шкалы с диапазоном от «низкая» до «превосходная» и от «плохая» до «превосходная» соответственно.

Родителей пациентов просили заполнять дневник утром и вечером. Утром они должны были оценить качество сна их ребенка по 4-балльной шкале. Вечером они отмечали тяжесть зуда в течение дня и аппетит их ребенка, каждый показатель по 4-балльной шкале. Балльная

оценка зуда в течение дня и нарушения сна из-за зуда ночью была прибавлена к баллам тяжести зуда.

### 3. Статистика

Основной критерий эффективности определялся как изменение балльной оценки тяжести зуда между осмотрами при включении в исследование и в конце исследования. Для оценки эффективности были выделены две популяции в исследовании [3]. Популяция с намерением лечиться (ITT) включала всех пациентов, которые были рандомизированы, и у которых кроме исходного значения было документально зафиксировано, по крайней мере, еще одно значение основного критерия. Нарушениями протокола пренебрегали и нарушителей вели в соответствии с методом «перенесение последнего наблюдения». Популяция по протоколу (PP) включала всех пациентов, которые правильно придерживались всех условий протокола, например, у которых не было документально зафиксировано каких-либо значительных нарушений протокола. У всех рандомизированных пациентов, которые приняли изучаемый препарат, по крайней мере, один раз, была оценена переносимость (популяция безопасности).

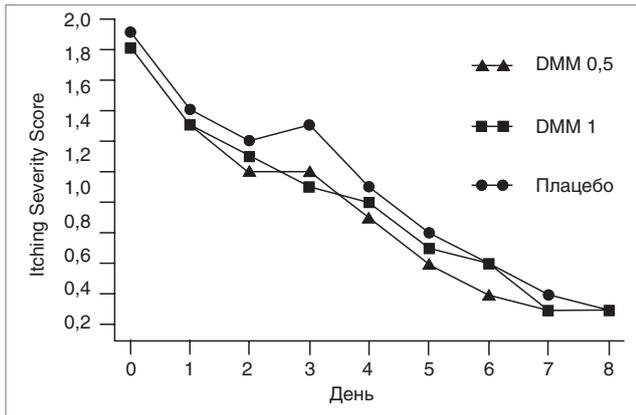
Статистические анализы были разделены на подтверждающую и исследовательскую части. Подтверждающее исследование общей нулевой гипотезы было выполнено с помощью анализа ковариации (ANCOVA) AUB (площади под исходным уровнем) между днем 1 и днем 8. Ковариантами было время между первым применением изучаемого препарата и первой оценкой зуда (в часах) и исходное значение в баллах симптомов зуда. Был использован односторонний критерий t при  $\alpha=0,05$ . Исследовательская часть анализов включала статистические анализы всех вторичных критериев эффективности, а именно оценок следов от расчесов, аппетита пациента, общей оценки эффективности, оценки зуда исследователем, наличия суперинфекции на коже и оценки в баллах тяжести зуда в день. Дополнительные показатели были проверены с использованием или такой же методики, как и в подтверждающей части (для AUB), или теста Вилькоксона—Манна—Уитни для различий между исходными и конечными значениями непосредственно.

Все количественные данные описывались каждый день или в каждый визит, соответственно, с использованием обычных описательных параметров (размер выборки, пропущенные числа, средняя величина, стандартное отклонение, медиана, квартили, экстремумы). Изменения по сравнению с исходным уровнем оценивались в абсолютных числах и в процентах от исходного уровня. Для всех критериев, описывающих эффективность, был рассчитан 95% доверительный интервал.

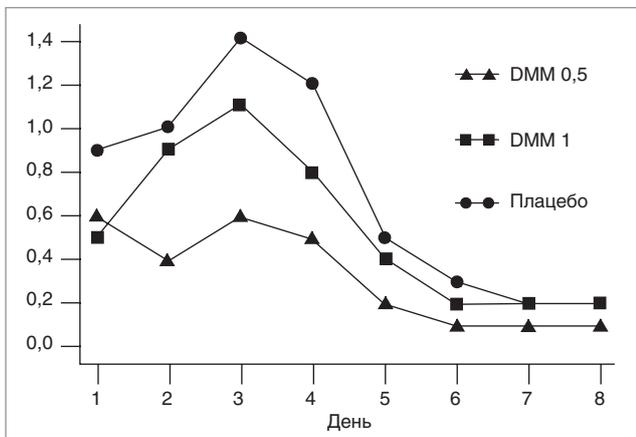
На протяжении приблизительно 30 лет применения препарата DMM у взрослых и детей не наблюдалось и не описывалось каких-либо значимых признаков непереносимости. Тем не менее, переносимость оценивалась на основании оценки общей переносимости в конце участия в исследовании каждого пациента, включая появление связанных с препаратом побочных эффектов и изменение показателей безопасности между исходным и окончательным осмотрами.

### 4. Результаты

128 пациентов было включено в исследование, 122 завершили исследование в соответствии с протоколом. У шести пациентов отмечались значительные отклонения от протокола и побочные эффекты, которые обусловили исключение из оценки «по протоколу». Из-за побочных



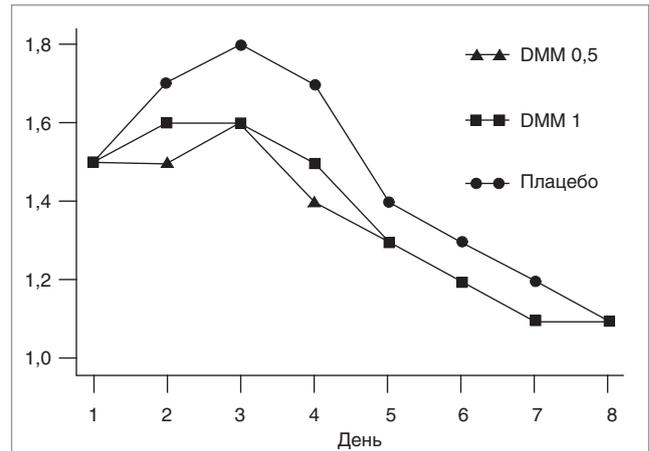
**Рис. 1.** Изменение балльной оценки тяжести зуда к концу исследования по сравнению с исходным уровнем (0 — зуд отсутствует, 1 — легкий, 2 — умеренный, 3 — сильный)



**Рис. 2.** Изменение нарушения сна от дня 1 до дня 8 (0 — сон нормальный, 1 — просыпается из-за зуда, 2 — просыпается несколько раз и чешется, 3 — не может спать большую часть ночи из-за сильного зуда)

эффектов (экзантема на конечностях) один пациент в DMM 0,5 группе досрочно прекратил участие в исследовании. Из-за неудовлетворительного соблюдения условий протокола двое пациентов были исключены из РР-анализа — один пациент в DMM 0,5 группе, который не явился снова после включения в исследование, и один пациент в группе плацебо, родители которого отменили свое согласие в течение 15 минут после включения. У одного пациента в DMM 1 группе зуд на момент включения отсутствовал, 2 пациентов (в DMM 1 группе и группе плацебо) принимали неразрешенные сопутствующие препараты. Таким образом, 122 пациента были включены в оценку по протоколу, 126 — в оценку по намерению лечиться, и 128 — в оценку безопасности.

В группе DMM 1 изучаемый препарат принимали в среднем в течение 6,3 дня, в группе DMM 0,5 в течение 6,0 дней и в группе плацебо в течение 6,2 дня, соответственно. Анализы по намерению лечиться и по протоколу дали одинаковые результаты для основного критерия эффективности, который представляет собой изменение балльной оценки тяжести зуда в конце периода лечения по сравнению с исходным уровнем, определенное как AUB. Лечение обеими концентрациями препарата DMM, DMM 1 и DMM 0,5, по снижению тяжести зуда статистически значимо превосходило лечение плацебо ( $p=0,03$  и  $0,01$ ,



**Рис. 3.** Изменение аппетита пациента от дня 1 до дня 8 (0 — повышенный, 1 — нормальный, 2 — от пониженного до нормального, 3 — ничего не хочет есть)

соответственно, рис. 1). Статистически достоверных различий между двумя группами лечения препаратом DMM не было. Однако в группе DMM 0,5 наблюдался несколько лучший эффект, чем в группе DMM 1.

Дополнительные критерии эффективности, основанные на дневниках пациентов, заполненных родителями, выявили превосходство активного лечения над плацебо в отношении зуда, начиная со дня три и далее, в отношении нарушений сна и аппетита — со дня два и далее (рис. 2 и 3). Оценки исследователя не выявили различий между группами лечения в отношении зуда (день 1 и день 8), глубины следов от расчесов и суперинфекции на коже, но в отношении количества следов от расчесов преимущество было у группы DMM 0,5.

Общая оценка эффективности, проводимая исследователем в конце исследования, выявила значительное превосходство группы DMM 0,5 (критерий Манна-Уитни  $0,60$ ;  $p=0,04$ , U-тест, односторонний).

Анализ безопасности выявил в целом 3 побочных эффекта, связанных с препаратом, которые наблюдались у 2 пациентов. Это были случаи сильной слабости, которые были расценены как вероятно или очень вероятно связанные с изучаемым препаратом. Оба пациента относились к группе DMM 1. Все другие побочные эффекты являлись отражением специфических симптомов ветряной оспы и не были расценены как связанные с изучаемым препаратом. Серьезных побочных эффектов не было. Оценка безопасности, выполненная исследователем, не выявила никаких различий между группами лечения и была определена как хорошая или отличная у 121 из 128 пациентов.

## 5. Обсуждение

Результаты этого исследования ясно показывают, что в отношении основного параметра эффективности, который представлял собой снижение балльной оценки тяжести зуда, обе группы активного лечения (DMM 1 и DMM 0,5) статистически значимо превосходят плацебо. Значимых различий между двумя группами активного лечения не было. Это позволяет сделать заключение о том, что обе дозировки препарата DMM являются сильными и эффективными терапевтическими подходами для уменьшения ощущения зуда у детей, страдающих ветряной оспой. Принимая во внимание доказанную отличную переносимость, которая соответствует многолетнему опыту приме-

нения этого препарата, особенно в педиатрии, можно констатировать, что ранее предложенный стандартный лечебный режим при этом виде заболевания подтверждается этим исследованием.

В заключение нужно сказать, что препарат DMM является адекватным средством для уменьшения зуда при инфекции VZV. Также он способен уменьшить количество необратимых следов от расчесов, которые могут при-

вести к тяжелым косметическим проблемам, как в подростковом периоде, так и у взрослых.

Результаты этого исследования говорят о том, что дозировка препарата DMM 0,05 мг/кг/сут является эффективной и по большинству параметров превосходит дозировку DMM 0,1 мг/кг/сут. Эти данные могут стать основанием для пересмотра существующего режима дозирования.

**ДИМТИНДЕН МАЛЕАТ У ЛІКУВАННІ СВЕРБЕЖУ,  
ЗУМОВЛЕНОГО ІНФЕКЦІЄЮ ВІРУСУ VARIZELLA ZOSTER У ДІТЕЙ**

*Вернер Енглиш і Карл-Петер Бавер*

Компанія Novartis Consumer Health GmbH, Мюнхен, та дитяча клініка LVA Верхньої Баварії, Гайссах (Німеччина)

Досліджувались ефективність та переносимість диметинден малеату (CAS 3614-69-5, DMM, Феністил®) у формі крапель при лікуванні свербіжів у дітей, хворих на вітряну віспу, із застосуванням двох різних доз диметинден малеату і плацебо. У подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване багаточентрове клінічне дослідження було включено 128 дітей віком від 1 до 6 років. Пацієнти приймали препарат DMM у дозі 0,1 мг/кг/добу чи 0,05 мг/кг/добу, або плацебо відповідно. Усі пацієнти застосовували наявний у продажу в'яжучий лосьйон для місцевого лікування уражень шкіри. Головним критерієм ефективності була зміна оцінки важкості свербіжів (в балах) до кінця лікування порівняно з вихідним рівнем, який оцінювався як площа під вихідним рівнем (AUB). Показано статистично значущу перевагу у зниженні важкості свербіжів при лікуванні обома дозами препаратом DMM порівняно з плацебо. Статистично достовірних відмінностей між двома групами лікування препаратом DMM не було.

**Ключові слова:** антигістамінні препарати, CAS 3614-69-5, вітряна віспа, диметинден малеат, Феністил® краплі, переносимість, свербіж.

**DIMETHINDENE MALEATE DURING THE TREATMENT  
OF PRURITUS ASSOCIATED WITH VARIZELLA ZOSTER VIRUS INFECTION IN CHILDREN**

*Werner English and Carl-Peter Bauer*

Novartis Consumer Health GmbH Company, Munich and a Children's Clinic LVA of the Upper Bavaria, Geiss (Germany)

Overview: The efficacy and tolerability of dimethindene maleate (CAS 3614-69-5, DMM, Fenistil®) in the form of drops in the treatment of pruritus in children with varicella, using two different doses of dimethindene maleate and placebo are investigated. In a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center clinical study was included 128 children aged from 1 to 6 years. Patients had used DMM preparation 0.1 mg / kg / day or 0.05 mg / kg / day or placebo, respectively. All patients applied a commercially available astringent lotion for the topical treatment of cutaneous lesions. The primary criterion of efficacy was the change in the severity of pruritus (in points) for the end of treatment compared to baseline, which was estimated as the area under the baseline (AUB). The statistically significant superiority in reducing the severity of pruritus during the treatment by both doses of DMM preparation in comparison with placebo is shown. Statistically significant differences between the two groups of the treatment by DMM preparation are absent.

**Key words:** antihistamines, CAS 3614-69-5, varicella, dimethindene maleate, Fenistil® drops, portability, pruritus.

**НОВОСТИ**

**Мозг мужчины «равнодушен»  
к плачу ребенка**

Здоровый младенец может плакать до двух часов, а если у него колики, то плач иногда продолжается до четырех часов. В исследовании, посвященном влиянию плача на взрослых, приняли участие 18 добровольцев, пишет MedDaily.

Как установили специалисты, по сути, только женский мозг реагирует на детский плач. Ученые проигрывали мужчинам и женщинам запись с плачущим ребенком. Сканирование мозга показало, что мозг мужчин оставался в состоянии покоя, а мозг женщины сразу же переходил в режим повышенного внимания.

В ходе работы, в частности, анализировалась активность в областях мозга, связанных с таким явлением, как «поток сознания». У мужчин и женщин мозговая

активность однозначно отличалась. Но вот наличие или отсутствие детей у добровольцев не играло никакой роли.

Прослушивание записей с плачем детей, у которых впоследствии диагностировали аутизм, прерывало «-поток сознания». Известно, что у таких детей крики более высокой тональности, а паузы между криками короче, чем у здоровых детей.

Еще было доказано то, что изображения детских лиц активируют определенные мозговые цепочки, сопряженные с подготовкой к движению и речи, а также с чувством награды. Это работало даже в том случае, когда на фото был чужой ребенок. А вот фотографии животных (в том числе, маленьких) и взрослых людей не работали.

<http://medvisnik.com.ua>