

# Эффективность местного применения диметиндена при экспериментально индуцированных зуде и реакциях в виде папул и гиперемии

Л.Р. Левер, С. Хилл, П.Дж. Дайкс, Р. Маркс [L.R. Lever, S. Hill, P.J. Dykes, R. Marks]

Отдел дерматологии, медицинский колледж Университета Уэльса, Кардифф, Великобритания  
Skin Pharmacol., 109–112, 1991

Были выполнены двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования с целью оценки влияния 0,1% геля диметиндена на порог зуда, развивающегося в ответ на внутрикожное введение гистамина, и на реакцию в виде папул и гиперемии, развивающуюся в ответ на внутрикожное введение гистамина, у здоровых добровольцев. Обработка гелем диметиндена кожи предплечья у 20 добровольцев обусловила повышение порога зуда по сравнению с плацебо. Обработка гелем диметиндена кожи предплечья у 32 добровольцев не оказала статистически значимого влияния на толщину папул у лиц, у которых препарат наносился на 10, 30 или 60 мин, однако статистические различия по толщине папул отмечались для группы лиц, у которых препарат наносился на 120 мин. Местное применение диметиндена может быть полезным для лечения состояний, опосредованных высвобождением гистамина.

**Ключевые слова:** диметинден, антигистаминный препарат, гистамин, плацебо.

Антигистаминные препараты для местного применения широко назначают для лечения зуда. Однако в настоящее время мало опубликованных доказательных данных, подтверждающих эффективность антигистаминных препаратов при использовании такого пути введения. Диметинден – это антагонист H<sub>1</sub>-рецепторов, который, как утверждают, эффективен в лечении зуда при местном применении. Была изучена эффективность местного применения диметиндена в экспериментальных моделях зуда и крапивницы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Этическое одобрение на проведение этого исследования было получено от Объединенного комитета по вопросам этики Управления здравоохранения Саут-Гламоргана и медицинского колледжа Университета Уэльса. Все участники исследования перед его началом в присутствии свидетелей подписали информированное согласие на свое участие в исследовании.

*Влияние геля диметиндена на индуцированный гистамином зуд*

20 здоровых добровольцев (14 женского и 6 мужского пола, средний возраст – 33 года) были случайным образом распределены в группы получения либо 0,1% геля диметиндена, либо плацебо. Каждому участнику гель в количестве 10 мг/см<sup>2</sup> наносили на 3 отдельных участка кожи предплечья площадью по 30 см<sup>2</sup>. Обработанные гелем участки кожи покрывали неокклюзирующей марлевой повязкой и весь нанесенный гель удаляли марлей через 20, 50 или 120 мин. Измерение порога зуда выполняли на каждом участке до обработки гелем и после его удаления с кожи.

*Определение порога зуда.*

Была приготовлена серия разведений раствора гистамина (табл. 1), и на один участок кожи предплечья на-

носили 50 мкл раствора с наибольшим разведением. Этот участок кожи скарифицировали стерильной иглой без вытирания крови в течение 1 мин, и по истечении еще 2 мин участник исследования сообщал о наличии или отсутствии зуда или ощущения покалывания. Процедуру повторяли на новых участках кожи с повышением концентраций гистамина, пока не возникало ощущение зуда.

*Влияние геля диметиндена на индуцированные гистамином реакции в виде папул и гиперемии*

У 32 здоровых добровольцев (19 мужского и 13 женского пола, средний возраст – 31 год) участки кожи площадью 50 см<sup>2</sup> на сгибательной поверхности предплечий обрабатывали 0,1% гелем диметиндена либо гелем плацебо (10 мг/см<sup>2</sup>), которые в случайном порядке распределялись для нанесения на левую или правую руку. Участники в случайном порядке были распределены на группы, в которых оценка индуцированной гистамином реакции в виде папул и гиперемии выполнялась через 10, 30, 60 или 120 мин после нанесения геля.

*Оценка реакции в виде папул и гиперемии*

В центр ладонной поверхности предплечья выполнялась внутрикожная инъекция кислого фосфата гистамина («Макартис Лтд.» [Macarthys Ltd.]), разведенного физиологическим раствором хлорида натрия до концентрации 20 мкг на 0,5 мл. Через 10, 20 и 30 мин на участок с папулами накладывали ацетатную пленку и выполняли измерение с помощью цифрового планшета, соединенного с микрокомпьютером («Хьюлетт-Пакард» [Hewlett-Packard]). Толщину папул измеряли в одинаковые моменты времени с помощью импуль-

Таблица 1

### Разведения гистамина

Порядок нанесения	Разведение (гистамин:вода)	Концентрация, мг/мл
1	1:256	0,0039
2	1:128	0,0075
3	1:64	0,0154
4	1:32	0,0303
5	1:16	0,0588
6	1:8	0,111
7	1:4	0,20
8	1:2	0,33
9	1:1	0,5
10	1:0	1,0

*Примечание:* разведения готовили с использованием кислого фосфата гистамина в концентрации 1 мг/мл и стерильной воды.

Таблица 2

Порог зуда после применения геля диметиндена или плацебо (увеличение по сравнению с исходным уровнем)

Используемый препарат	Доброволец №	Время после нанесения препарата, мин		
		20	60	120
0,1% гель диметиндена	01	0	2	2
	03	1	1	0
	06	1	2	1
	07	1	1	1
	09	2	2	2
	12	2	2	2
	14	0	1	0
	15	2	2	2
	17	0	0	0
20	0	1	0	
Среднее		0,9*	1,4*	1,0*
Гель плацебо	02	2	0	0
	04	0	0	1
	05	0	0	0
	08	0	0	0
	10	0	4	3
	11	0	1	1
	13	0	0	0
	16	0	0	0
	18	2	2	2
19	0	0	0	
Среднее		0,4**	0,7**	0,7**

Примечание: \* – порог зуда статистически значимо выше, чем до применения препарата,  $p < 0,01$ ; \*\* – без статистически значимых различий порога зуда.

сного ультразвукового устройства с отображением А-скана («Кютех» [Cutech]) [1].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 20, 60 и 120 мин после применения 0,1% геля диметиндена порог зуда возрастал по сравнению с его уровнем до применения препарата ( $p < 0,01$ , дисперсионный анализ Фридмана для нескольких связанных образцов). Статистически значимые различия между уровнями порога зуда до и после обработки гелем плацебо не отмечались (табл. 2).

Однако принимая во внимание возможный эффект плацебо, увеличение порога зуда после применения геля диметиндена сравнивали с увеличением порога зуда после применения плацебо. В этом анализе различия между диметинденом и плацебо сохранялись, однако статистическая значимость этих различий была достигнута только для результатов, полученных через 60 мин после применения препаратов ( $p < 0,05$ , U-критерий Манна–Уитни).

Не отмечали статистически значимых различий по индуцированной гистамином реакции в виде гиперемии после применения геля диметиндена ни в один из моментов времени, в которые выполнялась оценка, менее 120 мин. Однако

Таблица 3

Средняя толщина индуцированных гистамином папул после применения геля диметиндена или геля плацебо, мм

Продолжительность воздействия геля, мин	Время после инъекции гистамина, мин	Гель диметиндена	Гель плацебо	Разница (плацебо – диметинден)
10	10	1,05±0,26	1,17±0,28	0,12
	20	1,05±0,33	1,16±0,28	0,11
	30	0,87±0,41	0,96±0,41	0,09
30	10	1,17±0,46	1,79±0,51	0,08
	20	1,75±0,62	1,85±0,61	0,10
	30	1,37±0,62	1,34±0,68	-0,03
60	10	1,69±0,59	1,69±0,37	0,00
	20	1,64±0,59	1,79±0,36	0,15
	30	1,42±0,46	1,55±0,13	0,13
120	10	1,31±0,56	1,49±0,60	0,18
	20	1,13±0,59	1,41±0,54	0,28
	30	0,91±0,51*	1,34±0,64	0,43

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

толщина папул через 30 мин после инъекции гистамина, которая выполнялась через 120 мин после применения геля диметиндена, была статистически значимо меньше по сравнению с папулами, оценивавшимися через более короткие интервалы времени, и с папулами, возникавшими после применения плацебо ( $p < 0,05$ , дисперсионный анализ Фридмана для нескольких связанных образцов; табл. 3). У 4 участников исследования была отмечена легкая эритема в местах нанесения как геля диметиндена, так и геля плацебо, однако не было никаких серьезных побочных реакций.

Результаты одного открытого клинического исследования указывают на то, что местное применение геля диметиндена может быть эффективным в лечении зуда, ассоциированного с укусами насекомых, поверхностными ожогами, обморожениями и различными формами дерматитов [2]. Кроме того, исследование, в котором гель диметиндена наносили на кожу на 17 ч, продемонстрировало уменьшение площади гиперемии после инъекции гистаминвысвобождающего средства 48/80 [3].

Настоящее исследование показало значительное и статистически значимое увеличение порога зуда после применения 0,1% геля диметиндена. В исследованиях с оценкой индуцированных гистамином реакций в виде папул и гиперемии отмечали тенденцию к уменьшению толщины папул после применения исследуемого препарата любой продолжительности, однако статистически значимой она была только для тех участков, которые подвергали воздействию геля в течение 120 мин и оценивались через 30 мин после инъекции гистамина. Хотя оценка реакции в виде папул и гиперемии является полезной моделью для оценки антигистаминных препаратов, очевидно, что при изолированном применении этого метода можно упустить из виду их противозудный эффект. Более выраженное влияние местного применения этого антигистаминного препарата на зуд по сравнению с реакциями в виде папул и гиперемии предпо-

ложительно объясняется более поверхностным распределением нервных окончаний, ответственных за ощущение зуда, чем сосудистого русла, вовлеченного в реакцию образования папул.

Пероральные H<sub>1</sub>-антигистаминные препараты занимают признанное место в ведении острой и хронической крапивницы. Антигистаминные препараты для местного применения – это популярные лекарственные средства, применяющиеся по поводу различных легких расстройств, сопровождающихся зудом, в том числе укусов насекомых, однако эти препараты дерматологами не используются широко в связи с сомнениями относительно их эффективности [4]. Также имеются опасения относительно возможной контактной сенсибилизации после местного применения антигистаминных препаратов. Тем не менее, хотя были описаны случаи контактной сенсибилизации к некоторым местно применяющимся антигистаминным препаратам [5, 6], их общая частота является низкой. Для отдельных групп антигистаминных препаратов (соединения этиламина и фенотиазина) отмечалась перекрестная сенсибилизация к другим лекарственным средствам, а на фоне применения фенотиазиновых препаратов развивались фототоксические и фотоаллергические ре-

акции [7]. Однако диметинден является связанным с углеродом алкиламино (пропиламино), и эта группа обуславливает меньше проблем с сенсибилизацией [8]. В Швейцарии и Германии, где гель диметиндена доступен на рынке в течение 8 лет (охватывая, согласно оценкам, 452 000 пациенто-лет применения), за все это время было получено всего 12 сообщений о развитии кожных реакций на фоне его приема, хотя неизвестно, была ли какая-нибудь из них связана с аллергией к препарату (неопубликованные данные, «Зима С.А.» [Zuma SA], Ньон).

### ВЫВОДЫ

Результаты контролируемого исследования, продемонстрировавшие, что местное применение антигистаминного препарата на коже может уменьшить индуцированный гистамином зуд и снизить выраженность реакции образования папул, подтверждает мнение относительно того, что местное применение диметиндена может быть полезным в лечении состояний, при которых отмечается локализованное высвобождение гистамина, например, укусов насекомых. Для определения действительной пользы такого лечения в данных ситуациях необходимы дополнительные исследования.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shall L, Marks K: Non-invasive instrumental techniques to detect terfenadine and temelastine induced suppression of histamine wheals in man. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 409–413.
2. Alteras I: Local treatment of pruritus with a new antihistamine gel. *Castellania* 1976; 4: 135–137.
3. Guillerm R: Prüfung der lokalen Antihistaminwirkung von dermatologischen Präparaten (Testing of the topical antihistaminic activity of dermatological preparations). *Arzneimittelforschung* 1974; 24: 1350–1352.
4. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, et al (eds): *Textbook of Dermatology*, ed 4. Blackwell, 1986, p. 2550.
5. Cronin E: *Contact Dermatitis*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1980, pp 233–237.
6. Nater JP, de Groot AC: Unwanted Effects of Cosmetics and Drugs Used in *Dermatology*, ed 2. Amsterdam, Elsevier, 1985, pp 70–72.
7. Yaffe J, Bierman W, Cann M, et al: Antihistamines in topical preparations. *Pediatrics* 1973; 51: 299–301.
8. Fisher AA: *Contact Dermatitis*, ed 3. Philadelphia, Lea & Febiger, 1986, pp 211–219.