

Рандомизированное, простое слепое исследование с маскированием в отношении исследователей по сравнению пимекролимуса 1% крема и такролимуса 0,03% мази при лечении атопического дерматита средней степени тяжести у детей

Steven Kempers, MD,^a Mark Boguniewicz, MD,^b Eric Carter, MD,^c Michael Jarratt, MD,^d David Pariser, MD,^{e,f} Dan Stewart, DO,^g Matt Stiller, MD,^c Eduardo Tschien, MD, MBA,^h Katie Chon, RPh,ⁱ Steve Wisseh, DrPH,ⁱ и Beatrice Abrams, PhDⁱ

Фридли, Миннесота; Денвер, Колорадо; Нью Йорк, Нью Йорк; Остин, Техас; Норфолк, Вирджиния; Клинтон Тауншип, Мичиган; Альбукерке, Нью-Мексико; и Ист Хановер, Нью-Джерси

Цель: Провести оценку применения пимекролимуса 1% крема и такролимуса 0,03% мази при атопическом дерматите (АД) средней степени тяжести у детей.

Методы: 141 пациент (в возрасте 2-17 лет) был рандомизирован в группы применения пимекролимуса 1% крема (n = 71) или такролимуса 0,03% мази (n = 70) два раза в день в течение 6 недель.

Результаты: На 4 день реакции в месте применения препарата встречались реже и характеризовались меньшей продолжительностью при применении пимекролимуса по сравнению с использованием такролимуса. Частота эритемы/раздражения составляла 8% (6/71) в группе пимекролимуса по сравнению с 19% (13/70) в группе такролимуса ($P = 0,039$). Эритема/раздражение длительностью > 30 минут встречалась у меньшего числа пациентов, получавших пимекролимус (0%, 0/6), по сравнению с получавшими такролимус (85%, 11/13; $P < 0,001$). Зуд отмечался у меньшего числа пациентов в группе пимекролимуса (8%; 6/71), чем в группе такролимуса (20%, 14/70; $P = 0,073$). Ощущения тепла и жжения отмечались с одинаковой частотой в обеих группах. Однако, реакции продолжительностью > 30 минут реже наблюдались в группе пимекролимуса (0%, 0/14), чем в группе такролимуса (67%, 8/12; $P < 0,001$). Больше число пациентов, получавших пимекролимус, отметили простоту применения как «отличную» или «очень хорошую», по сравнению с такролимусом (76% против 59%, соответственно; $P < 0,020$). На 43 день эффективность была сопоставимой в обеих группах. Оба препарата в основном характеризовались хорошей переносимостью без каких-либо неожиданных нежелательных явлений.

Выводы: Пимекролимус 1% крем обладает лучшими характеристиками лекарственной формы и лучшей местной переносимостью, чем такролимус 0,03% мазь, обеспечивая сопоставимую эффективность и общую безопасность при АД средней степени тяжести у детей (J Am Acad Dermatol 2004; 51: 515-25).

Из Minnesota Clinical Study Center,^a the Department of Pediatrics, Division of Pulmonary Medicine, National Jewish Medical and Research Center,^b the Department of Dermatology, Columbia University Presbyterian Hospital, Clinical Pharmacology Unit,^c DermResearch, Inc.,^d Остин, Техас, США, the Department of Dermatology, Eastern Virginia Medical School,^e Virginia

Clinical Research, Inc.,^f Midwest Cutaneous Research,^g Academic Dermatology Associates,^h Novartis Pharmaceuticals Corporation.ⁱ

Данное исследование спонсировалось Новartis Фармасьютикалс Корпорейшн (Novartis Pharmaceuticals Corporation).

Раскрытие конфликта интересов: С. Кемперс (S. Kempers): Грант/финансирование исследований компаниями Novartis, 3M, Abbott Laboratories, Allergan, Altana, Atrix, Barrier Therapeutics, Berlex, Bertek, Bristol-Myers Squibb, Clay-Park Labs, Connetics, Corixa, Dermik, Dow Pharmaceuticals, Fujisawa, Galderma, Genentech, GlaxoSmithKline, HealthPoint, Inc, IDEC, Johnson & Johnson, Medicis, Merck, Organogenesis, Paddock Labs, Parke-Davis, Penederm, Pfizer Roche, Schering-Plough, Stiefel, Wyeth-Ayerst; Консультант компаний Biogen, Novartis, 3M Pharmaceuticals, Genentech. М. Богуневич (M. Boguniewicz): Грант/финансирование исследований компанией Novartis; Вознаграждение за чтение лекций от компаний Novartis и Fujisawa. Е. Картер (E. Carter): Грант/финансирование исследований компаниями Novartis и Fujisawa. М. Стиллер (M. Stiller): Грант/финансирование исследований компаниями Novartis и Fujisawa; Бюро докладчиков, участник от компаний Novartis и Fujisawa. Д. Перайзер (D. Pariser): Грант/финансирование исследований компаниями Novartis и Fujisawa; Консультант компании Novartis. Е. Чен (E. Tschén): Грант/финансирование исследований компаниями Novartis, Allergan, Amgen, Centocor, Dermik, Galderma, Genentech. Д. Стюарт (D. Stewart): Финансирование исследований компанией Novartis; Президент Midwest Cutaneous Research, Клинтон Тауншип, Мичиган (предоставление коммерческих услуг для фармацевтической промышленности). М. Джарратт (M. Jarratt): Финансирование исследований компанией Novartis; Партнер DermResearch, Inc, Остин, Техас (предоставление коммерческих услуг для фармацевтической промышленности). К. Чон (K. Chon), С. Виссе (S. Wisseh) и Б. Абрамс (B. Abrams) являются сотрудниками компании Novartis Pharmaceuticals Corporation, Ист Хановер, Нью-Джерси.

Принято к публикации 24 января 2004 года.

Данные этого исследования были представлены в виде тезисов на 62 Ежегодной конференции Американской академии дерматологии (AAD), Вашингтон, округ Колумбия, 6-11 февраля 2004 года, а также в виде постера на 12 Конгрессе Европейской академии дерматологии и венерологии (EADV), Барселона, Испания, 15-18 октября 2003 года (JEADV 2003; 17(suppl 3): 183-4).

Адрес для запроса репринтов: Steven Kempers, MD, Minnesota Clinical Study Center, 7205 University Avenue NE, Fridley, MN 55432-3133.
E-mail: Sekemps@aol.com.

0190-9622/\$30.00

© 2004 Американская академия дерматологии, Инк. (American Academy of Dermatology, Inc).
doi:10.1016/j.jaad.2004.01.051

Атопический дерматит (АД; также известен как атопическая экзема) является широко распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи, характеризующимся выраженным зудом, развитие которого обычно отмечается в раннем детском возрасте: у 80% пациентов симптомы отмечаются к возрасту 5 лет.¹ Считается, что заболеваемость АД растет, при этом текущая распространенность у детей школьного возраста составляет 7%-21%, согласно данным эпидемиологических исследований в Соединенных Штатах, Европе и Японии.²⁻⁴ АД оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов⁵ и является обременительным с финансовой точки зрения как для системы здравоохранения, так и для пациентов и их родителей или опекунов.⁶

В течение почти полувека терапия АД была основана на использовании эмолентов для смягчения сухой кожи в сочетании с короткими курсами топических кортикостероидов при обострении заболевания. Топические кортикостероиды являются эффективными для лечения острых симптомов АД, но не подходят для долгосрочной терапии заболевания из-за их возможных побочных эффектов. Наиболее важными среди них являются истончение кожи и подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы, особенно у детей.⁷ Учитывая, что АД прежде всего является заболеванием детского возраста, существующие возможности терапии в наименьшей степени удовлетворяют нужды наиболее важной части пациентов.

В последнее время были разработаны два нестероидных топических ингибитора провоспалительных цитокинов для лечения АД: пимекролимус 1% крем (терапия детей и взрослых с легкой и средней степенью тяжести заболевания) и такролимус мазь (0,03% для применения у детей и взрослых [0,1% только для взрослых] со средней и тяжелой степенью заболевания). В то время как такролимус первоначально был разработан для применения при трансплантации органов, пимекролимус был разработан в форме 1% крема для лечения воспалительных дерматозов. Хотя оба соединения имеют одинаковый основной механизм действия – ингибирование кальциневрина – они имеют различные фармакологические профили, как было показано в доклинических исследованиях.^{8,9} В частности, пимекролимус обладает большей аффинностью к клеткам кожи, меньшей абсорбцией через кожу и менее выраженным системным воздействием на иммунные реакции. Оба препарата были эффективными и характеризовались хорошей переносимостью при лечении атопического дерматита в отдельных клинических исследованиях.¹⁰ Тем не менее, не было опубликовано клинических исследований, в которых непосредственно сравнивали эти два лекарственных вещества.

Это рандомизированное, простое слепое исследование с маскированием в отношении исследователей (investigator-blinded, IB) было разработано для оценки характеристик, которые могут быть важными при лечении АД у детей, т.е. местной переносимости, а именно реакции в месте применения препарата (application-site reactions, ASRs), характеристик лекарственной формы, безопасности и эффективности. Исследование было проведено у детей со средней степенью тяжести АД, т.е. на популяции, в которой пересекаются зарегистрированные показания к применению для пимекролимуса 1% крема и такролимуса 0,03% мази.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведение исследования

Данное исследование проводилось в 19 исследовательских центрах (17 дерматологических клиник и два центра аллергологии-иммунологии) в Соединенных Штатах Америки. Экспертный совет организации в каждом центре одобрил протокол исследования, от опекунов всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Пациенты в возрасте 8 лет и старше также дали письменное согласие, так же как пациенты младше 8 лет, которые, по мнению исследователя, достигли достаточного возраста для принятия обоснованного решения.

Популяция исследования

Этап скрининга прошли в общей сложности 170 пациентов, из которых 141 были рандомизированы: 71 пациент – в группу применения пимекролимуса 1% крема, а 70 – в группу такролимуса 0,03% мази. Возраст пациентов составил 2-17 лет, пациенты страдали АД средней степени тяжести, т.е. с оценкой 3 по глобальной шкале оценки исследователя (Investigators' Global Assessment, IGA).¹⁰ Были исключены пациенты, получавшие фототерапию за 1 месяц до первого применения исследуемого препарата, а также пациенты, которые получали топическую терапию за 7 дней, системные кортикостероиды за 1 месяц или системные антибиотики за 2 недели до первого применения исследуемого препарата.

Дизайн исследования

Данное 26-недельное, многоцентровое, рандомизированное исследование в параллельных группах состояло из двух этапов. Сначала проводилась 6-недельная IV фаза, в течение которой пациенты

получали пимекролимус 1% крем или такролимус 0,03% мазь. Затем было проведено открытое, неконтролируемое продолжение, в котором завершившие первый этап пациенты получали пимекролимус 1% крем в течение 20 недель. Данная открытая неконтролируемая фаза выполнялась для оценки переносимости и общей безопасности при длительном применении пимекролимуса, более нового из двух препаратов сравнения. В данной статье представлены результаты 6-недельной IV фазы, потому что только эти данные имеют отношение к сравнению пимекролимуса 1% крема и такролимуса 0,03% мази. Фаза IV проводилась с 10 сентября 2001 года до 10 января 2002 года.

Во время IV фазы исследуемый препарат применяли два раза в день до полного очищения кожи (оценка 0 по шкале IGA) или до визита на 6 неделе. Первое применение исследуемого препарата проводилось в исследовательском центре под наблюдением медсестры, участвующей в исследовании. Были запрещены другие методы лечения, которые потенциально могли повлиять на течение АД. Применение предоставляемых в исследовательском центре эмолентов (не содержащих такие ингредиенты, как альфа-гидрокси или фруктовые кислоты, мочевины или витамины А, D или E) было разрешено только для областей, не затронутых заболеванием.

Пациенты посещали исследовательский центр для оценки состояния в день 1, 4, 8, 15, 22, 29, 36 и 43 (конец IV фазы) или после преждевременного прекращения применения препарата. Исходные показатели для анализа данных определяли по оценке перед первым применением исследуемого препарата (до начала лечения или день 1).

Рандомизация и ослепление

Пациенты были рандомизированы для лечения с использованием утвержденной телефонной системы, которая позволяет автоматически случайным образом назначить группы лечения по номеру рандомизации. Был использован размер блока из четырех. Пациенты не могли быть ослеплены в отношении лечения из-за очевидных различий в цвете и консистенции двух исследуемых препаратов – один крем, другой мазь. Тем не менее, были приняты некоторые меры, чтобы гарантировать сохранение «ослепления» исследователей к распределению лечения в каждом исследовательском центре на протяжении всего исследования: упаковка исследуемых препаратов была замаскирована; первое применение проводили под контролем медсестры исследования в отсутствие исследователя; характеристики лекарственной формы исследуемого препарата никогда не обсуждались в присутствии исследователя; анкеты по характеристикам лекарственной формы и переносимости заполнялись перед проведением клинической оценки исследователем; исследователю было запрещено видеть выдачу исследуемого препарата пациенту во время IV фазы исследования; клинические оценки проводились, по крайней мере, через 6 часов после применения исследуемого препарата (чтобы свести к минимуму вероятность остаточной жирности кожи у пациентов, использующих такролимус 0,03% мазь).

Первичные и вторичные критерии эффективности

Основная цель исследования состояла в оценке частоты локальных ASRs при применении двух исследуемых препаратов. Вторичные цели включали характеристики лекарственной формы, безопасность и эффективность.

Местная переносимость (ASRs) и характеристики лекарственной формы оценивали с помощью анкеты, которую каждый пациент заполнял в двух форматах (полный и сокращенный). Полную анкету, включающую 11 вопросов по различным аспектам переносимости и косметическим особенностям препарата, использовали в 43 день (конец IV фазы). Сокращенный формат, который использовали в дни 4, 8, 15, 22, 29 и 36, включал четыре вопроса, которые также были частью полной анкеты. Пациентов или лицо, осуществляющее уход за пациентом, просили ответить, привело ли применение препарата к ощущению жирности или сухости кожи, вызывает ли применение препарата раздражение кожи; заметили ли другие люди, что они используют препарат на лице или других открытых участках тела; были ли они удовлетворены косметическими свойствами препарата при применении на лице или других открытых участках тела. Вопросы требовали ответа «да/нет» или «отлично/очень хорошо/хорошо/удовлетворительно/плохо». Если пациенты отвечали «Да» на вопрос «Данный продукт раздражает или беспокоит Вашу кожу?», их просили заполнить индивидуальную регистрационную карту ASR для описания подробностей проблемы (в том числе даты начала, продолжительности и типа реакции, которую классифицировали как «эритема/раздражение»; «зуд»; «чувство тепла/жжения/горения» и «другие»).

Эффективность, вторичную цель исследования, оценивали в день 4, 8, 15, 22, 29, 36 и 43 с помощью IGA и оценки выраженности зуда пациентом, как описано в другом исследовании.¹⁰ Кратко, оценка IGA проводилась с использованием 6-балльной шкалы, начиная от 0 (поражений нет) до 5 (очень тяжелая выраженность заболевания).

Зуд оценивался от 0 (зуд/расчесывания отсутствуют) до 3 (назойливый зуд/расчесывания, нарушающие сон) для 24-часового периода до визита в клинику. Также оценивали наличие или отсутствие других признаков и симптомов АД (выделение жидкости/образование корок или струпа, гиперпигментация, гипопигментация, сухость кожи/ксероз). Процент общей площади пораженной поверхности оценивали исходно и в 43 день. Другую вторичную цель, безопасность, также оценивали путем мониторинга и регистрации нежелательных явлений (НЯ). Дополнительные оценки безопасности были основаны на лабораторных параметрах (например, общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи) и показателях жизненно важных функций, которые измеряли до начала лечения и в 43 день.

Статистический анализ

Все анализы были основаны на данных наблюдений, при этом не проводилась замена отсутствующих значений, если не указано иное. Данные местной переносимости (включая характеристики лекарственной формы) обобщали с помощью таблиц сопряженности, с указанием доли пациентов для каждой категории ответа, или с помощью описательной статистики, где это необходимо. Сравнение местной переносимости между группами проводили с помощью критерия Кохрана-Мантеля-Хенселя (КМХ) с контролем для центра, или точного критерия Фишера в соответствующих случаях.

Для анализа эффективности были представлены доли пациентов с оценкой 0 (поражений нет) или 1 (поражений практически нет) по шкале IGA или с баллами 0 (зуд отсутствует) или 1 (слабо выраженный зуд) для зуда. Отсутствующие значения после исходной оценки для

популяции в соответствии с назначенным лечением (intention-to-treat; ИТТ) заменяли методом переноса данных последнего наблюдения вперед (last observation carried forward, LOCF). Межгрупповые сравнения проводили с помощью критерия КМХ с контролем для центра.

Площадь пораженной поверхности рассчитывали путем объединения оценки общей площади поверхности тела¹¹ и оценки процента пораженной поверхности. Расчет площади пораженной поверхности проводили отдельно для головы и шеи, торса, верхних конечностей, нижних конечностей, общей площади пораженной поверхности (сумма значений для этих четырех областей). Сравнения между группами по площади пораженной поверхности проводили с помощью критерия суммы рангов Уилкоксона. Наличие или отсутствие других признаков и симптомов АД описывали в таблицах частотности.

Безопасность оценивалась путем сравнения частот НЯ и отклонений клинических лабораторных показателей между терапевтическими группами; формализованного статистического анализа не проводилось. НЯ были закодированы с использованием словаря MedDRA.

Проводился статистический анализ демографических и исходных характеристик; сопоставимость между терапевтическими группами оценивали с помощью стандартного *t*-теста и точного критерия Фишера, в случае необходимости. Анализ безопасности, демографических и исходных характеристик, а также данных относительно местной переносимости проводился на популяции для оценки безопасности, то есть для всех пациентов, у которых проводилось хотя бы одно применение исследуемого препарата (пимекролимус 1% крем, *n* = 71;

такролимус 0,03% мазь, n = 70). Анализ эффективности проводился на популяции ИТТ, т.е. для всех пациентов из популяции для оценки безопасности, у которых имеются исходные данные и данные, по крайней мере, одной оценки эффективности после этого (пимекролимус 1% крем, n = 70; такролимус 0,03% мазь, n = 69).

Данное исследование было разработано, прежде всего, для оценки различий между группами по частоте местных ASRs, исследование имеет достаточную мощность (92%) для выявления разницы между группами 24%. Данные по местным ASR представлены на 4 день. Все межгрупповые сравнения были двусторонними при уровне значимости 5%, анализы и обобщения результатов проводили с использованием программы SAS версии 8.2 (SAS Inc., Кэри, Северная Каролина) в рамках операционной системы с виртуальной памятью (VMS).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 71 пациента, распределенных в группу пимекролимуса 1% крема, 58 (82%) завершили IV фазу, так же как 67 (96%) из 70 пациентов в группе такролимуса 0,03% мази. По одному пациенту в каждой группе досрочно прекратили применение препарата из-за НЯ, связанных с лечением, еще четыре пациента в группе пимекролимуса 1% крема досрочно завершили исследование из-за несвязанных с лечением НЯ. Четыре пациента в группе пимекролимуса 1% крема отозвали информированное согласие (родители не могли придерживаться графика визитов или, в одном случае, пациенту для получения образца крови для лабораторных исследований потребовались многочисленные венопункции, и он не захотел продолжать участие в исследовании), также как один пациент, использовавший такролимус 0,03% мазь

(родители не могли придерживаться графика визитов). Три пациента, получавших пимекролимус 1% крем, были из исследования из-за отсутствия эффективности между 15 и 22 днем. С одним пациентом в каждой группе был утрачен контакт для наблюдения.

Демографические и исходные характеристики заболевания приведены в таблице I. Статистически значимых различий между группами выявлено не было, однако, в группе с применением пимекролимуса 1% крема отмечался более высокий процент пациентов европеоидной расы и меньшее количество пациентов в категории расы «другая», чем в группе с применением такролимуса 0,03% мази.

Исходно пациенты, как правило, имели АД средней степени тяжести (в соответствии с критериями включения) и зуд от умеренной до тяжелой степени выраженности. АД был распространенным, средняя продолжительность заболевания составила > 6 лет (Таблица I). В группе пимекролимуса 1% крема больший процент пациентов исходно имели выраженный зуд.

Среднее воздействие лечения (количество дней, в которые применялся исследуемый препарат) было сопоставимым в обеих группах во время IV фазы (группа пимекролимуса 38,4 (11,08) против группы такролимуса 40,9 (7,17) дней).

Первичная конечная точка: Местная переносимость, оцениваемая по ASRs

ASRs были описаны как чувство тепла/горения/жжения, усиление эритемы или раздражения и усиление зуда после применения исследуемого препарата.

В обеих группах частота ASRs со временем уменьшалась, но данное улучшение

в целом более выражено в группе пимекролимуса 1% крема (Рис 1). Поскольку ASRs при применении ингибиторов кальциневрина являются наиболее распространенными в течение первых нескольких дней терапии, были представлены данные для 4 дня. ASRs встречались у 24% (17/71) пациентов, получавших пимекролимус 1% крем, и у 26% (18/70) пациентов, получавших такролимус 0,03% мазь. Эритема/раздражение отмечались у 8% (6/71) в группе пимекролимуса 1% крема и у 19% (13/70) в группе такролимуса 0,03% мази ($P = 0,039$; критерий КМХ, с контролем для центра); зуд встречался у 8% (6/71) и 20% (14/70) пациентов групп пимекролимуса 1% крема и такролимуса 0,03% мази, соответственно ($P = 0,073$); чувство тепла/жжения/горения – у 20% (14/71) и 17% (12/70), соответственно ($P = 0,931$).

Данные по продолжительности ASRs на 4 день представлены на рисунке 2. Все типы ASRs, как правило, имели меньшую продолжительность в группе пимекролимуса 1% крема, чем в группе такролимуса 0,03% мази. Ни у одного пациента, применявшего пимекролимус 1% крем, продолжительность «эритемы или раздражения» не была больше 30 минут, в то время как у 11 из 13 (85%) получавших такролимус 0,03% мазь пациентов, которые испытали эту ASR, симптомы длились от 30 минут до 12 часов. Аналогично, ни один пациент в группе пимекролимуса не отмечал симптомы «тепла/жжения/горения» в течение более 30 минут, в то время как продолжительность этой ASR была от 30 минут до 12 часов у 8 из 12 (67%) пациентов в группе такролимуса. Для данных двух типов ASRs различия по продолжительности между терапевтическими группами были статистически значимыми ($P < 0,001$; точный критерий Фишера). Статистически значимых различий между

терапевтическими группами по продолжительности «зуда» не отмечалось ($P = 0,559$).

Таблица 1. Демографические и исходные характеристики (популяция для оценки безопасности).

	Пимекролимус крем (n = 71)	1%	Такролимус 0,03% мазь (n = 70)	Значение P^a
Возрастная группа [n (%)]				
2-12 лет	58 (82)		60 (86)	N/D
13-17 лет	13 (18)		10 (14)	
Возраст (лет)				0,705
Среднее (СО)	8,1 (4,49)		7,8 (3,97)	
Пол [n (%)]				1,000
Мужской	31 (44)		31 (44)	
Женский	40 (56)		39 (56)	
Раса [n (%)]				0,078
Европеоидная	45 (63)		31 (44)	
Негроидная	13 (18)		14 (20)	
Монголоидная	3 (4)		4 (6)	
Другая	10 (14)		21 (30)	
IGA [n (%)]				N/A
3 (средняя степень)	70 (99)		69 (99)	
4 (тяжелая степень)	1 (1)		1 (1)	
Балл для зуда [n (%)]				0,530
0 (отсутствует)	2 (3)		1 (1)	
1 (легкий)	14 (20)		13 (19)	
2 (умеренный)	25 (35)		33 (47)	
3 (тяжелый)	30 (42)		23 (33)	
Продолжительность заболевания (месяцы)				0,951
Среднее (СО)	79,5 (51,56)		79,0 (40,15)	
Возраст на момент начала заболевания (лет)				0,697
Среднее (СО)	1,8 (2,93)		1,6 (2,39)	
Наличие заболевания [n (%)]				N/D
Голова/шея	57 (80)		52 (74)	
Торс	55 (78)		56 (80)	
Верхние конечности	69 (97)		69 (99)	
Нижние конечности	67 (94)		69 (99)	

^aЗначение P для сравнения между группами получено для t-критерия (возраст, возраст на момент начала заболевания, продолжительность заболевания) или точного критерия Фишера (пол, раса, выраженность зуда).

N/A, не применимо; N/D, не выполнялось.

СО, стандартное отклонение.

Примечание: Сумма процентов не составляет 100% из-за округления.

Характеристики лекарственной формы

Характеристики лекарственной формы пимекролимуса 1% крема, как правило, оценивались выше, чем такролимуса 0,03% мази. В конце IV фазы (день 43), доля пациентов или опекунов, которые считали, что применение препарата привело к ощущению жирности кожи, была ниже в группе пимекролимуса 1% крема (полностью согласен: 1%; согласен: 14%), чем в группе такролимуса 0,03% мази (полностью согласен: 13%; согласен: 40%). Разница была статистически значимой ($P < 0,001$; критерий КМХ для таблиц сопряженности, с контролем для центра). Доли пациентов, ответивших, что лечение привело к ощущению сухости кожи, статистически значимо не различались между группами пимекролимуса 1% крема (полностью согласен: 4%; согласен: 7%) и такролимуса 0,03% мази (полностью согласен: 1%; согласен: 6%) ($P = 0,308$; критерий КМХ для таблиц сопряженности, с контролем для центра). Ответы на анкету в 43 день были более благоприятными для пимекролимуса 1% крема по сравнению с такролимусом 0,03% мазью для всех указанных характеристик препарата (Рис. 3).

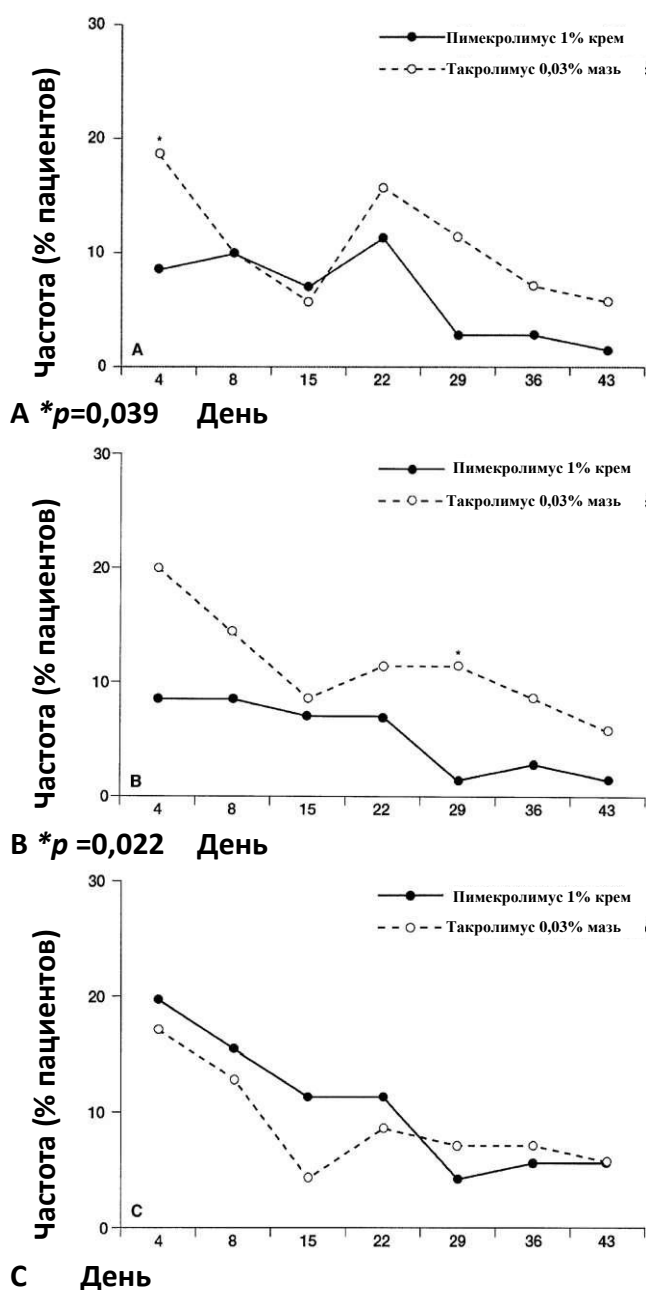
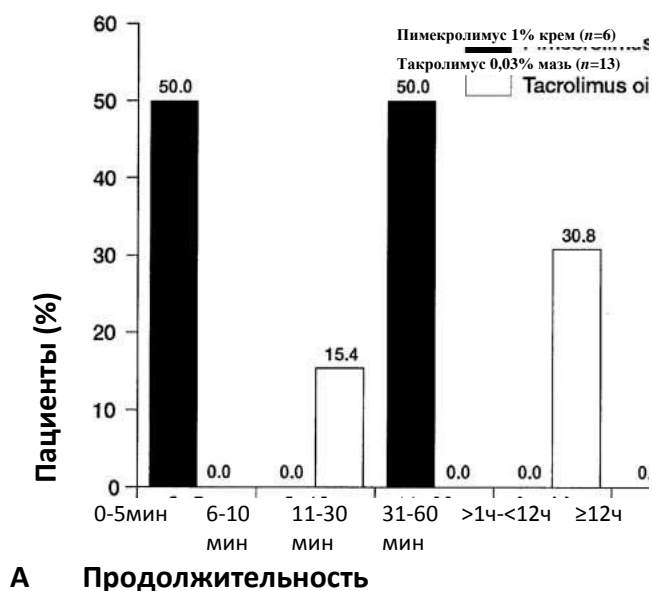


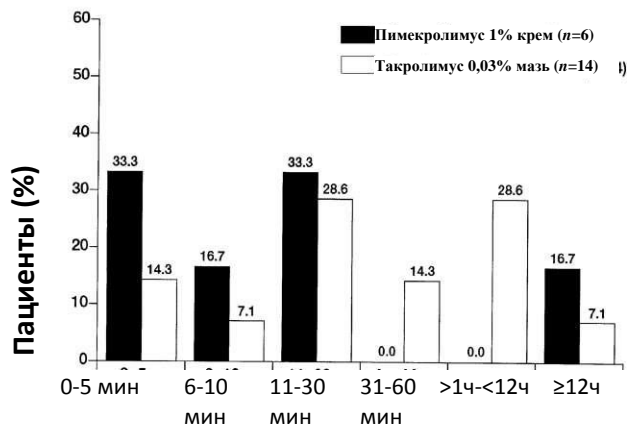
Рис. 1. Частота определенных ASRs. **А,** Эритема или раздражение. **В,** Зуд. **С,** Чувство тепла/жжения/горения.

Эффективность

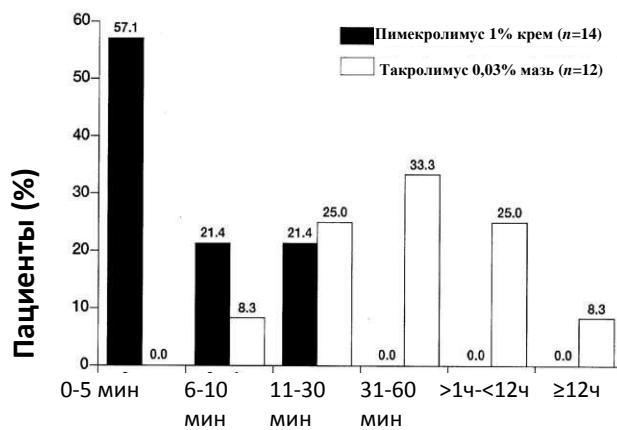
За время проведения исследования процент пациентов с оценкой по шкале IGA, соответствующей полному или практически полному очищению кожи, увеличился на всех визитах без каких-либо статистически значимых различий между двумя терапевтическими группами (Таблица II). Кроме того, процент пациентов с отсутствием или слабым зудом статистически значимо не различался между группами, за исключением 22 дня, когда была выявлена статистически значимая разница в пользу такролимуса.

В 43 день не отмечено статистически значимых различий между терапевтическими группами по доле пациентов, достигших оценки 0 или 1 по шкале IGA или зуда (основной показатель эффективности). Частота ответа по шкале IGA была немного выше в группе такролимуса 0,03% мази. Более чем у 60% пациентов в обеих группах зуд отсутствовал или был слабо выражен. Популяция ИТТ, которую использовали для анализа эффективности, включала пациентов, которые нарушили протокол, поскольку использовали запрещенные во время исследования сопутствующие лекарственные средства, в первую очередь кортикостероиды (12 пациентов в группе пимекролимуса 1% крема против двух пациентов в группе такролимуса 0,03% мази). С помощью таблиц сопряженности был проведен разведочный анализ данных по ASR для IV фазы, который исключал всех применявших кортикостероиды пациентов, для оценки потенциального воздействия дифференцированного использования кортикостероидов на результаты по шкале IGA и зуда. Результаты этого подгруппового анализа были похожи на полученные для всей ИТТ популяции для групп пимекролимуса 1% крема и такролимуса 0,03% мази. В 43 день доля пациентов с оценкой по шкале IGA, соответствующей полному или практически полному очищению кожи, составила 18/58 (31%) против 27/67 (40%) для пимекролимуса и такролимуса, соответственно ($P = 0,233$). В 43 день доля пациентов с отсутствием или слабым зудом составила 39/58 (67%) против 46/67 (69%), $P = 0,791$, соответственно.





В Продолжительность



С Продолжительность

Рис. 2. Продолжительность реакций в месте нанесения препарата (ASRs) на 4 день у пациентов, которые отмечали ASRs. **А,** Эритема или раздражение ($P < 0,001$ между терапевтическими группами, точный критерий Фишера). **В,** Зуд ($P = 0,559$ между терапевтическими группами, точный критерий Фишера). **С,** Чувство тепла/горения/жжения ($P < 0,001$ между терапевтическими группами, точный критерий Фишера). Ч, часов после применения; Мин, минут после применения.

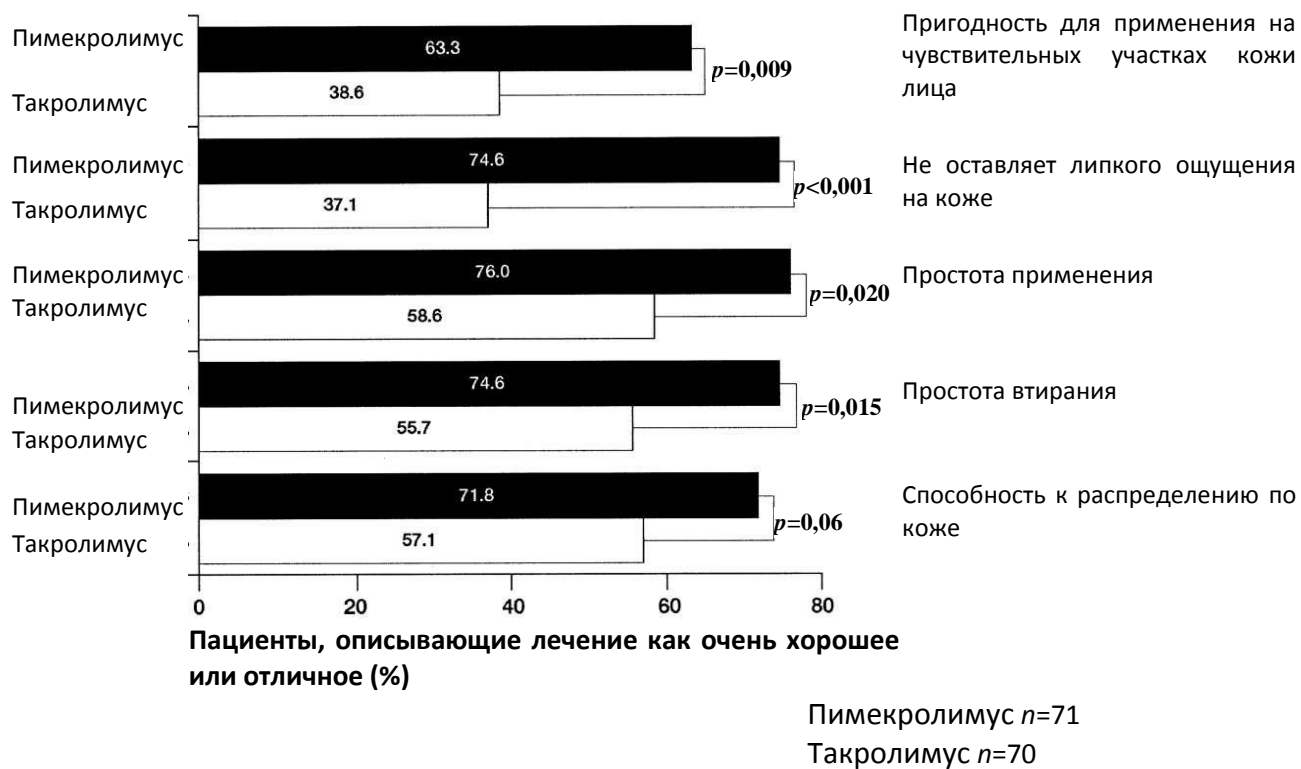


Рис. 3. Ответы в анкете приемлемости (характеристик препарата) в 43 день (популяция для оценки безопасности). Примечание: популяция для оценки безопасности включала всех пациентов, применявших исследуемый препарат, по крайней мере, один раз.

Изменение площади пораженной поверхности от исходного уровня показано на рисунке 4 для каждой области тела и всего тела. Результаты для обеих категорий были сопоставимыми в двух терапевтических группах. Различия между терапевтическими группами не были статистически значимыми; однако, были выявлены некоторые интересные тенденции. Например, пимекролимус 1% крем показал тенденцию к большей эффективности в области головы/шеи, в то время как применение такролимуса 0,03% мази было связано с большими изменениями на ногах.

В отношении доли пациентов, описавших «другие признаки и симптомы АД» (т.е. ссадины, лихенификация, гиперпигментация, гипопигментация, сухость кожи и другие), не наблюдалось выраженных различий между терапевтическими группами в любое время в IV фазе.

Безопасность

Общая частота НЯ (независимо от причинности) была сходной в обеих терапевтических группах: о НЯ сообщили 86% пациентов в группе пимекролимуса 1% крема по сравнению с 84% пациентов в группе такролимуса 0,03% мази. Местные кожные инфекции (вирусные или бактериальные) были нечастыми, существенных различий между терапевтическими группами не отмечалось. НЯ, поражающие кожу (кроме ASRs, которые подробно описаны выше), представлены в таблице III.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентам с АД часто требуется терапия в течение многих лет. В течение полувека основой терапии были топические кортикостероиды. Хотя они доступны в виде крема или мази, что в некоторой степени касается косметических потребностей пациентов, потенциальные проблемы, связанные с безопасностью при длительном применении, у многих пациентов вызывают беспокойство.¹² Современные методы терапии АД должны не только обеспечивать должную эффективность, но также способствовать высокой приверженности лечению при хроническом использовании. Приверженность лечению будет достигнута с большей вероятностью, если пациенты при применении лекарственного средства чувствуют себя комфортно.¹² Лекарственная форма препаратов для лечения АД должна способствовать повторному применению, обладать хорошей местной и системной переносимостью и, в идеале, смягчающими свойствами, необходимыми для коррекции сухости кожи.

Пимекролимус 1% крем и такролимус 0,03% мазь являются новыми нестероидными топическими препаратами для лечения АД. Настоящее исследование проводилось для оценки местной переносимости, характеристик лекарственной формы, эффективности и безопасности пимекролимуса 1% крема и такролимуса 0,03% мази у детей с АД средней степени тяжести. Исследование проводилось с маскированием в отношении исследователей, оценка результатов лечения исследователем была объективной. Пациенты могли определить назначенное лечение из-за очевидного различия лекарственной формы двух препаратов, что могло привести к некоторой систематической ошибке, связанной с пациентами. Тем не менее, влияние этой ошибки было сведено к минимуму путем «ослепления» исследователя в отношении применяемого лечения (характеристики лекарственной формы исследуемых препаратов никогда не обсуждались в присутствии исследователя, исследователю не разрешалось наблюдать за выдачей исследуемого препарата пациентам) и отсутствием выгоды для пациентов от искажения результатов. Не было выявлено однородных статистически значимых различий по эффективности или общей безопасности. Хотя благоприятный результат в отношении оценки по шкале IGA был численно выше в группе такролимуса 0,03% мази, различия между препаратами не были статистически значимыми на любом визите. На 22 день процент пациентов с отсутствием или слабым зудом был статистически значимо выше в группе такролимуса 0,03% мази по сравнению с группой пимекролимуса 1% крема. В любой другой момент времени статистически значимых различий не наблюдалось, т.е. данный результат не был стабильным до конца исследования и не выявлялся в исследовании ранее. Следовательно, данные по эффективности в целом не показывают клинически важных общих различий между двумя терапевтическими подходами.

Таблица II. IGA и зуд (популяция ITT, анализ LOCF).

	Пациенты (%)			
	Пимекролимус крем (n = 70)	1%	Такролимус 0,03% мазь (n = 69)	Значение P ^a
IGA 0 (поражения отсутствуют) или 1 (поражения практически отсутствуют)				
День 4	6		5	0,855
День 8	10		12	0,839
День 15	14		19	0,458
День 22	19		30	0,131
День 29	24		32	0,324
День 36	26		35	0,212
День 43	30		42	0,119
Зуд 0 (отсутствует) или 1 (легкий)				
День 4	62		49	0,182
День 8	55		70	0,064
День 15	64		71	0,289
День 22	59		75	0,042 ^b
День 29	69		78	0,120
День 36	70		77	0,281
День 43	64		70	0,493

^aЗначения *P* приведены по критерию КМХ для таблиц сопряженности, с контролем для центра.

^bСтатистически значимо ($P < 0,05$).

КМХ, критерий Кохрана-Мантеля-Хенселя; IGA, глобальная шкала оценки исследователя; ITT, в соответствии с назначенным лечением; LOCF, метод переноса данных последнего наблюдения вперед.

Основной целью данного исследования была оценка местной переносимости по ASRs в определенной популяции пациентов детского возраста, со сходными характеристиками по возрасту и тяжести заболевания. Результаты для обеих групп показывают, что частота ASRs в течение исследования снижалась, и по этой причине были представлены данные на 4 день. Частота эритемы/раздражения была статистически значимо ниже в группе, получавшей пимекролимус 1% крем, в то время как частота зуда и чувство тепла/горения/жжения в обеих группах была сопоставимой.

Было выявлено очень четкое различие по продолжительности ASRs. Как правило, реакции всех типов при применении такролимуса 0,03% мази сохранялись в течение гораздо более длительного времени, иногда до 12 часов. Большая часть реакций на пимекролимус 1% крем длилась 10 минут или менее, и не было ни одного случая, чтобы при применении пимекролимуса 1% крема реакции «эритема/раздражение» или «чувство тепла/горения/жжения» длились более 30 минут. Как известно, у пациентов с АД кожа является чувствительной, и после местного применения препаратов можно ожидать кратковременное ощущение жжения. Ранее была описана реакция жжения продолжительностью менее 20 минут в ответ на применение многих косметических средств,¹³ которая является широко распространенной в популяции с atopическим

дерматитом. Большая продолжительность таких реакций при применении такролимуса 0,03% мази не соответствует реакции «жжения», описанной Kligman,¹³ и реакциям, отмеченным в группе пимекролимуса 1% крема, и, вероятно, в большей степени является клинически важной. В случаях сохранения ASRs в течение 12 часов можно говорить о том, что применение препарата два раза в день вызывает непрерывную реакцию.

В обеих терапевтических группах сообщалось о большей частоте возникновения «чувства тепла/горения/жжения», чем отмечалось в предыдущих исследованиях в аналогичных популяциях пациентов для пимекролимуса^{10,14} и такролимуса.¹⁵ Это может быть результатом наводящих вопросов о местной переносимости, которые задавали пациентам в данном исследовании, в отличие от спонтанных отчетов о НЯ в ранее опубликованных работах.

Однако, результаты анкетирования в отношении характеристик лекарственной формы в данном исследовании показали, что пациенты отдают явное предпочтение нежирному препарату, пимекролимусу 1% крему. Как и следовало ожидать, применение такролимуса 0,03% мази приводило к ощущению жирности кожи у большего процента пациентов, чем применение пимекролимуса 1% крема. Тем не менее, применение пимекролимуса 1% крема было связано с частотой сухости кожи, аналогичной при применении такролимуса 0,03% мази, в соответствии с ответами на анкету по косметическим свойствам препарата и согласно долям пациентов в обеих группах, у которых, по сообщению исследователей, был выявлен ксероз в качестве признака АД. Данное наблюдение было несколько удивительным, так как при применении лекарственной формы мази можно было ожидать лучшей защиты от сухости кожи, чем при применении крема.

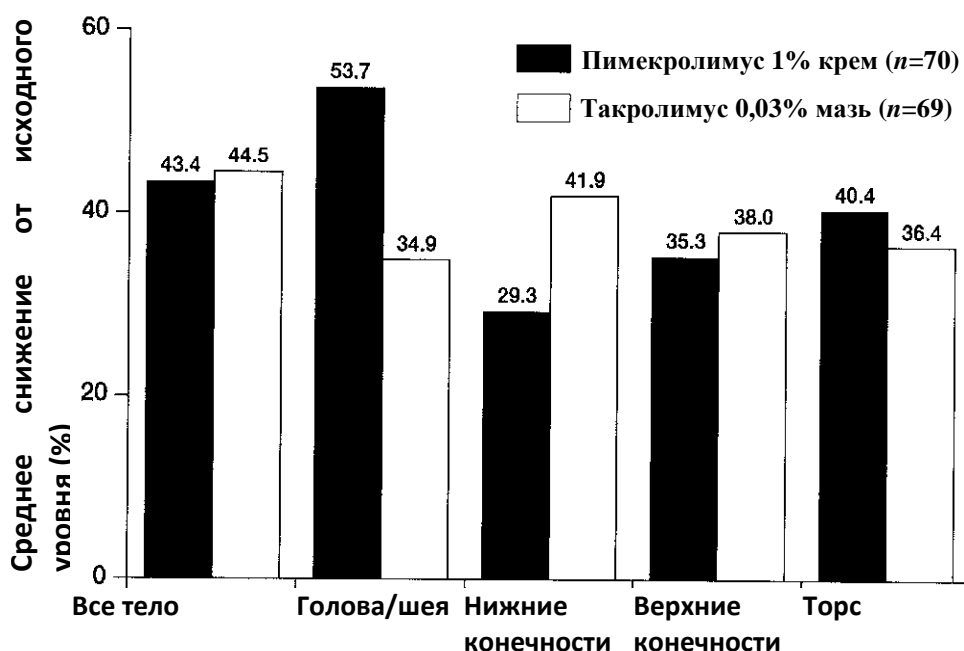


Рис. 4. Изменение площади пораженной поверхности от исходного уровня по областям тела на 43 день (популяция ИТТ). Примечание: Популяция ИТТ включала всех пациентов в популяции для оценки безопасности, у которых имеются исходные данные и данные, по крайней мере, одной оценки эффективности после этого.

Таблица III. Количество (%) пациентов с НЯ, поражающими кожу, кроме реакций в месте нанесения препарата (ASRs) ($\geq 2\%$ пациентов, независимо от причинности).

Основной класс систем органов	Термин предпочтительного употребления	Пимекролимус 1% крем (n = 71)	Такролимус 0,03% мазь (n = 70)
Инфекционные и паразитарные заболевания [n (%)]	Herpes simplex	2 (3)	1 (1)
	Стафилококковая инфекция NOS	3 (4)	0 (-)
	Импетиго NOS	0 (-)	2 (3)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей [n (%)]	Атопический дерматит NOS	1 (1)	2 (3)
	Зуд NOS	0 (-)	2 (3)
	Сыпь NOS	0 (-)	2 (3)
	Эритема	0 (-)	2 (3)

NOS, неуточненный.

Эффективность является важным компонентом в выборе лечения хронических состояний кожи. Другие характеристики также важны для обеспечения удовлетворенности пациентов и приверженности лечению при длительном использовании. Данное исследование показывает, что пимекролимус 1% крем и такролимус 0,03% мазь имеют сопоставимую эффективность при лечении АД от средней до тяжелой степени у пациентов детского возраста. Лучшие характеристики лекарственной формы и местная переносимость пимекролимуса 1% крема могут повлиять на удовлетворенность пациентов и соблюдение режима терапии.

Авторы благодарят следующих участвовавших исследователей: Дэвид Форд Батлер (David Ford Butler), Лаббок, Техас, США; Айвор Каро (Ivor Caro), Бостон, Массачусетс, США; Лоуренс Ф. Эйхенфилд (Lawrence F. Eichenfield), Сан-Диего, Калифорния, США; Рональд М. Фердман (Ronald M. Ferdman), Лос-Анджелес, Калифорния, США; Элис Готтлиб (Alice Gottlieb), Нью-Брансуик, Нью-Джерси, США; Джон М. Ханифин (Jon M. Hanifin), Портленд, Орегон, США; Севон Кан (Sewon Kang), Анн-Арбор, Мичиган, США; Джон Ку (John Koo), Сан-Франциско, Калифорния, США; Альфред Т. Лейн (Alfred T. Lane), Стэнфорд, Калифорния, США; Марк Лебвол (Mark Lebwohl), Нью-Йорк, Нью-Йорк, США; Марк Р. Линг (Mark R. Ling), Атланта, Джорджия, США; Анна Лаки (Anne Lucky), Цинциннати, Огайо, США; Анджули Наяк (Anjali Nayak), Блумингтон, Иллинойс, США.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Williams HC. Inflammatory skin diseases I: Atopic dermatitis. In: Williams HC, Strachan DP, editors. *The Challenge of Dermato-epidemiology*. Boca Raton, FL: CRC Press Inc; 1997. p. 131.
2. Larsen FS, Holm NV, Henningsen K. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:487-94.
3. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:125-38.
4. Laughter D, Istvan JA, Tofte SJ, Hanifin JM. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:649-55.
5. Linnet J, Jemec GD. An assessment of anxiety and dermatology life quality in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1999;140:268-72.
6. Fivenson D, Goldberg Arnold RJ, Kaniecki DJ, Cohen JL, Frech F, Finlay AY. The effect of atopic dermatitis on total burden of illness and quality of life on adults and children in a large managed care organization. *J Managed Care Pharm* 2002;8:333-42.
7. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000;142:931-6.
8. Meingassner JG, Fahrngruber H, Bavandi A. Pimecrolimus inhibits the elicitation phase but does not suppress the sensitization phase in murine contact hypersensitivity, in contrast to tacrolimus and cyclosporin A. *J Invest Dermatol* 2003;121:77-80.
9. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia and skin selectivity. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:233-41.
10. Bernard LA, Eichenfield LF. Topical immunomodulators for atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:414-8.
11. Gehan EA, George W. Estimation of body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Repts* 1970;54:225-35.
12. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000;142:931-6.
13. Frosch PJ, Kligman AM. A method for appraising the stinging capacity of topically applied substances. *J Soc Cosmet Chem* 1977;28:197-209.
14. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002;110:e2.
15. Reitamo S, Van Leent EJM, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared