

# Безопасность и эффективность пимекролимуса при атопическом дерматите: 5-летнее рандомизированное исследование

Bardur Sigurgeirsson, MD, PhD<sup>a</sup>, Andrzej Boznanski, MD, PhD<sup>b</sup>, Gail Todd, FFDerm (SA), PhD<sup>c</sup>, André Vertruyen, MD<sup>d</sup>, Marie-Louise A. Schuttelaar, MD, PhD<sup>e</sup>, Xuejun Zhu, MD<sup>f</sup>, Uwe Schauer, MD<sup>g</sup>, Paul Qaundah, MD, FAAP, FACAA<sup>h</sup>, Yves Poulin, MD, FRCPC<sup>i</sup>, Sigurdur Kristjansson, MD, PhD<sup>j</sup>, Andrea von Berg, MD<sup>k</sup>, Antonio Nieto, MD, PhD<sup>l</sup>, Mark Boguniewicz, MD<sup>m</sup>, Amy S. Paller, MS, MD<sup>n</sup>, Rada Dakovic, PhD<sup>o</sup>, Johannes Ring, MD, PhD<sup>p</sup>, Thomas Luger, MD<sup>q</sup>

**ВВЕДЕНИЕ И ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Атопический дерматит (АД) в первую очередь поражает детей грудного и младшего возраста. Несмотря на то, что топические кортикостероиды (ТКС) назначаются достаточно часто, существует потребность в негормональной терапии из-за слабой приверженности лечению ТКС ввиду опасений их побочных эффектов. В этом самом длительном и крупномасштабном интервенционном исследовании, когда-либо проведенном с участием детей младшего возраста с АД легкой и средней степени тяжести, сравнивали пимекролимус 1% крем (ПИМ) и ТКС.

**МЕТОДЫ:** В 5-летнее открытое исследование было включено 2418 детей, которых рандомизировали на получение ПИМ ( $n = 1205$ ; при обострении — краткосрочное применение ТКС) или ТКС ( $n = 1213$ ). Главной целью исследования было сравнить безопасность двух методов лечения; дополнительная цель заключалась в подтверждении долгосрочной эффективности ПИМ. Лечение считали успешным, если достигалась оценка по шкале IGA (Глобальная оценка исследователя) 0 (чистая кожа) или 1 (почти чистая).

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** Действие в обеих группах препаратов — ПИМ и ТКС — наступало быстро, к 3-й неделе успешность лечения констатировали у >50% пациентов. В обеих группах после 5 лет лечение оценивалось как успешное у >85% пациентов, а лечение проявлений АД на лице было успешным у 95% испытуемых. В группе ПИМ потребность в стероидах была существенно ниже, чем в группе ТКС (7 дней применения *против* 178 дней в группе ТКС). В обеих группах были сходные по характеру и частоте нежелательные явления, и не выявлено нарушений гуморального или клеточного иммунитета.

**ВЫВОДЫ:** Длительное применение ПИМ и ТКС при АД легкой/средней степени тяжести у детей оказалось безопасным и не влияло на иммунную систему. При применении ПИМ удавалось существенно сократить потребность в кортикостероидах (стероид-сберегающий эффект). Полученные данные свидетельствуют о том, что ПИМ так же эффективен, как ТКС, и поддерживает применение ПИМ в первой линии терапии АД легкой/средней степени тяжести у детей грудного и младшего возраста.

<sup>a</sup>Faculty of Medicine, Department of Dermatology, University of Iceland, Reykjavik, Iceland; <sup>b</sup>Department of Children Allergology u Cardiology, Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland; <sup>c</sup>Department of Medicine, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; <sup>d</sup>GZA Campus Sint-Vincentius, Antwerpen, Belgium; <sup>e</sup>Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Netherlands; <sup>f</sup>Department of Dermatology, Peking University First Hospital, Beijing, China; <sup>g</sup>Klinik für Kinder und Jugendmedizin, der Ruhruniversität Bochum, Bochum, Germany; <sup>h</sup>Pediatric Care Medical Group, Huntington Beach, California, and University of California, Irvine, California; <sup>i</sup>Laval University, Hôpital Hôtel-Dieu de Québec, Dermatology Unit u Centre de Recherche Dermatologique du Québec Métropolitain, Quebec City, Canada; <sup>j</sup>Department of Pediatrics, Landspítali-University Hospital, Reykjavik, Iceland; <sup>k</sup>Research Institute, Children's Department, Marien-Hospital-Wesel, Wesel, Germany; <sup>l</sup>Pediatric Pulmonology & Allergy Unit, Children's Hospital La Fe, Valencia, Spain; <sup>m</sup>Division of Pediatric Allergy-Immunology, Department of Pediatrics, National Jewish Health and University of Colorado School of Medicine, Denver, Colorado; <sup>n</sup>Departments of Dermatology u Pediatrics, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois; <sup>o</sup>Meda Pharma GmbH & Co. KG, Bad Homburg, Germany; <sup>p</sup>Department of Dermatology u Allergology Biederstein, Christine Kühne-Center for Allergy Research u Education, Technische Universität München, Munich, Germany; <sup>q</sup>Department of Dermatology, University of Münster, Münster, Germany

**ЧТО ИЗВЕСТНО ПО ЭТОЙ ТЕМЕ:** Топические кортикостероиды часто применяются для лечения атопического дерматита (АД) у детей младшего возраста, несмотря на низкую приверженность лечению из-за опасений по поводу побочных эффектов. Безопасность и эффективность пимекролимуса для лечения АД у детей младшего возраста продемонстрирована в краткосрочных исследованиях.

**ЧТО НОВОГО МЫ УЗНАЛИ ИЗ ЭТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ:** Исследование Petite показывает, что долгосрочное применение пимекролимуса или местных кортикостероидов у детей с АД легкой или средней степени тяжести безопасно и не оказывает никакого влияния на развивающуюся иммунную систему. Пимекролимус продемонстрировал такую же эффективность, как топические кортикостероиды, а также выраженный стероид-сберегающий эффект.

Атопический дерматит (АД) — хроническое воспалительное, рецидивирующее, сопровождающееся зудом кожное заболевание, которым страдают до 25% детей младшего возраста и которое существенно влияет на показатели качества жизни как самих пациентов, так и их семей.<sup>1–3</sup> АД, наряду с пищевой аллергией, считают начальной стадией «атопического марша», который, при продолжающемся воздействии аллергена на кожу, в конечном итоге приводит к развитию бронхиальной астмы и аллергического риноконъюнктивита.<sup>4</sup> Пациенты с АД часто нуждаются в терапевтических вмешательствах во время обострений, а иногда им требуется долгосрочная непрерывная терапия для подавления воспаления кожи. В качестве препаратов первой линии часто применяют топические кортикостероиды (ТКС),<sup>5</sup> хотя их долгосрочная безопасность и эффективность у детей младшего возраста не исследована. Более 80% пациентов или их родителей испытывают в связи с этим опасения, а приблизительно треть пациентов с АД не соблюдают инструкции по применению ТКС из-за возможных побочных эффектов,<sup>6</sup> что подчеркивает важность альтернативных средств для лечения АД.

Пимекролимус 1% крем (ПИМ) — топический ингибитор кальциневрина, который селективно подавляет активацию Т-лимфоцитов и тучных клеток.<sup>7,8</sup> ПИМ часто рекомендуют для нанесения на чувствительные участки кожи, так как он не нарушает барьерную функцию эпидермиса и не вызывает атрофию кожи.<sup>5,9,10</sup> ПИМ эффективен и хорошо переносится детьми младше 2 лет с легкими или умеренными проявлениями АД.<sup>11–16</sup> В исследовании Petite сравнивали безопасность и эффективность ПИМ и ТКС для лечения АД легкой/средней степени тяжести у детей в течение 5 лет. Учитывая все опасения относительно влияния ПИМ на развивающуюся иммунную систему, проведена оценка безопасности по результатам ряда иммунологических тестов. Благодаря уникальному дизайну, исследование приближено к условиям реальной клинической практики: ТКС применяли по стандартной инструкции, а родители детей, рандомизированных в группу ПИМ, имели доступ к краткосрочному применению ТКС, если использование ПИМ было недо-

статочным для контроля симптомов при обострениях АД.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Пациенты

В период с апреля 2004 г. по октябрь 2005 г. проводили набор пациентов в возрасте от 3 до 12 месяцев с диагнозом АД по критериям Seymour et al<sup>17</sup> (так как эти критерии разработаны для детей младше 2 лет) при поражении  $\geq 5\%$  всей поверхности тела (ТБСА). У всех пациентов была оценка 2 или 3 по IGA (Глобальная оценка исследователя) (шкала 0–5; Дополнительная таблица 3), что соответствует легкому или средней тяжести течению заболевания.

Пациентов исключали, если они получали системные кортикостероиды, иммунодепрессанты, цитостатики или фототерапию за 4 недели, такролимус в виде мази для наружного применения или пимекролимус за 2 недели, и топические препараты для лечения АД, например топические кортикостероиды, за 3 дня до первого нанесения исследуемого препарата. Также исключали иммунокомпрометированных пациентов и лиц с онкологическими заболеваниями в анамнезе, острым вирусным кожным заболеванием или АД с клиническими проявлениями инфекции.

### Дизайн исследования

Главной целью этого 5-летнего, многоцентрового, открытого, рандомизированного исследования с параллельными группами (на сайте [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) зарегистрировано под номером NCT00120523) было сравнение безопасности ПИМ и ТКС по частоте и тяжести нежелательных явлений (НЯ) и влиянию на развивающуюся иммунную систему и скорость роста на протяжении первых 5–6 лет жизни. Дополнительной целью была оценка долгосрочной эффективности ПИМ.

Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 на получение ПИМ 1% крем или ТКС (низкой, например, гидрокортизон 1%, или умеренной активности, например, гидрокортизона бутират 0,1%; крем/мазь применяли согласно утвержденной в стране инструк-

ции. Тот или иной ТКС назначался на усмотрение врача-исследователя. Рандомизация проводилась после стратификации по исследовательским центрам и возрастным группам (3–6 месяцев и >6–<12 месяцев) с использованием валидированной Интерактивной голосовой системы (IVRS). Детали плана лечения приведены в Дополнительной таблице 4. Исследуемый препарат начинали применять сразу после рандомизации и продолжали до полного исчезновения АД или в течение всего допустимого срока применения, указанного в инструкции к конкретному препарату ТКС. Применение препарата возобновляли при появлении первых признаков и симптомов обострения АД. Исследователи объясняли родителям пациентов обеих групп признаки обострения заболевания, а родителей пациентов группы ПИМ инструктировали, когда прекращать использование ПИМ и начинать применение ТКС, т.е. когда переходить на применение «скоромощного» препарата при обострении, не контролируемом ПИМ.

Исследование проведено в соответствии с правилами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования утвержден независимыми комитетами по этике или экспертными комиссиями каждого центра, участвовавшего в исследовании. Родители (или заменяющие их лица) предоставляли письменное информированное согласие на участие ребенка в исследовании.

### Оценки эффективности и безопасности

Эффективность лечения оценивали врачи-исследователи при визитах пациентов в клинику по шкале IGA (0–5). Успешность лечения констатировали при оценках 0 (чистая кожа) или 1 (почти чистая); также определяли, какой процент от общей площади поверхности тела (ТБСА) поражен воспалением. Особое внимание обращали на проявления АД на лице. Применение этих простых и не занимающих много времени процедур оценки представляется целесообразным для такого крупномасштабного клинического исследования.

Все нежелательные явления (НЯ) кодифицировали по классам систем органов и терминам пред-

почтительного употребления из Медицинского словаря для регуляторной деятельности (версия 13.1). (Предлагаемый Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) перечень НЯ, представляющих особый клинический интерес, приведен на Рис. 3 далее). На каждом визите измеряли рост и массу тела. В группе ПИМ зарегистрированные НЯ могли возникнуть или во время лечения ПИМ, или во время применения ТКС при обострении.

Иммунологическое обследование включало определение титров антител к стандартным вакцинным антигенам, оценку гуморального и клеточного иммунных ответов и функциональные тесты для оценки Т-клеточного иммунитета (см. Дополнительную информацию).

### Статистический анализ

Популяции безопасности и «intent-to-treat» (в соответствии с назначенным лечением) включали всех рандомизированных пациентов, которым хотя бы один раз был нанесен исследуемый препарат. При ожидаемых 40% выбывания из исследования, размер выборки 2350 пациентов был сочтен достаточным при мощности  $\geq 80\%$  или  $\geq 90\%$  для установления эквивалентности показателей частоты НЯ. При этом в своих расчетах мы исходили из того, что ожидаемая истинная разница будет нулевой, и использовали верхнюю границу 97,5% доверительного интервала как верхний предел эквивалентности. Популяция пациентов, которым было проведено иммунологическое обследование, включала всех пациентов, у которых функция иммунной системы оценивалась хотя бы один раз, и должна была включать приблизительно 350 пациентов из каждой группы. Все проверки статистической значимости были двусторонними при уровне значимости 5%.

Первичные анализы безопасности проведены по НЯ, которые представляют особый клинический интерес и возникают с частотой  $\geq 5\%$  в какой-либо из групп. Проведен анализ Каплана-Мейера для времени до появления первого НЯ. Профили НЯ сравнивали с использованием логрангового теста. Кроме того, анализировали количество

НЯ за конкретный период времени, используя регрессионную модель обобщенных оценочных уравнений Пуассона (объясняющие переменные — возраст и оценка по IGA в начале исследования, время и тип лечения). Для основных НЯ также рассчитывали общий коэффициент заболеваемости и относительный риск, основанный на показателе частоты в пересчете на 1000 пациенто-месяцев (вычисляется по формуле  $1000 \times$  общее количество событий/общее время наблюдения в месяцах, т.е. на суммарную продолжительность исследования в месяцах для всех пациентов в группе лечения).

Наличие или отсутствие антител к вакцинным антигенам анализировали с использованием модели логистической регрессии (объясняющие переменные — время вакцинации, возрастная группа и лечение). Изменения содержания Т- и В-лимфоцитов и иммуноглобулинов (Ig) рассчитывали в процентах от исходного в каждой временной точке; различия между группами оценивали вместе, используя

95% доверительные интервалы, рассчитанные с использованием объединенной дисперсии в предположении равных дисперсий. Результаты кожного теста на Candida и Т-клеточных тестов сообщались с дескриптивными статистиками.

Скорость роста анализировали, используя проценты и z-преобразование для роста и массы тела для каждого пациента в определенных протоколом временных точках с использованием стандартных кривых роста для популяции США.<sup>18</sup> Средние значения роста и массы тела и изменения относительно исходных показателей, а также проценты суммировали по группам лечения в каждой временной точке. Также использовали смешанную модель анализа кривых роста для изучения траекторий развития с z-преобразованиями роста и массы тела в качестве отклика и временем и лечением в качестве объясняющих переменных.

Статистический анализ конечных точек эффективности не проводили.

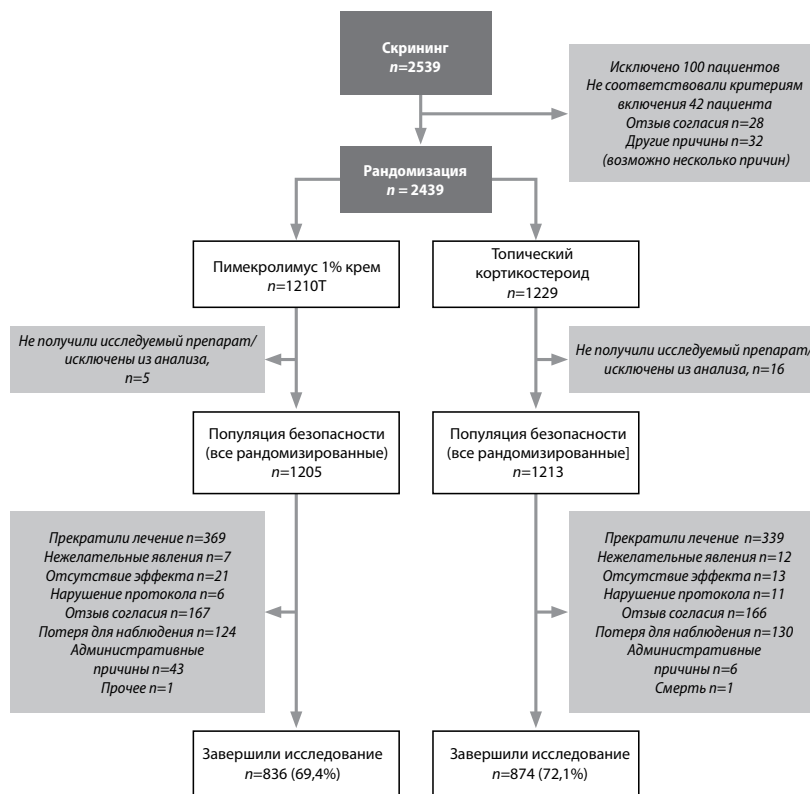


РИСУНОК 1. Распределение пациентов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Пациенты

Всего 2439 детей было включено в рандомизированное исследование, 2418 из них получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата (ПИМ — 1205 пациентов; ТКС — 1213 пациентов) и были включены в оценки эффективности и безопасности. Полный курс лечения был проведен 69,4% пациентов из группы ПИМ и 72,1% пациентов из группы ТКС (Рис. 1). Пациенты из обеих групп были сопоставимы по исходным демографическим и клиническим характеристикам (Таблица 1). При включении большинство пациентов были в возрасте от 6 до 12 месяцев. Хотя по протоколу в исследование должны были набирать пациентов в возрасте от 3 до 12 месяцев, 15 пациентов были старше 12 месяцев (14 пациентов <12,5 месяцев; 1 пациенту было 12,8 месяцев). Популяция пациентов, прошедших иммунологи-

ческое обследование (383 из группы ПИМ и 391 из группы ТКС), имела такие же исходные характеристики, как и общая популяция (данные не приводятся).

### Эффективность

ПИМ и ТКС характеризовались быстрым началом действия (Рис. 2). К 3 неделе был достигнут успех (т.е. IGA  $\leq 1$ ) у более 50% детей в обеих группах (в группе ПИМ — у 52,6%; в группе ТКС — у 50,5%); состояние кожи на лице соответствовало критерию успешного лечения (IGA  $\leq 1$ ) у 61,0% в группе ПИМ и у 61,8% в группе ТКС. Медианная площадь поражения уменьшилась к 3 неделе с исходных 16% TBSA до <5% (ПИМ — 3,8%; ТКС — 4,0%; Рис. 2). К концу 5-летнего исследования успешное лечение (IGA  $\leq 1$  для всей кожи) констатировали у >85% пациентов (ПИМ — 88,7%; ТКС — 92,3%), и у 95% (ПИМ — 96,6%; ТКС — 97,2%) констатировали успешное лечение проявлений АД

на лице (Рис. 2А и 2В). Медианная площадь поражения уменьшилась до 0% через 1,5 года применения в «режиме по требованию» и сохранялась на этом уровне до конца исследования (Рис. 2С).

### Применение ТКС и пимекролимуса

Применение ПИМ было ассоциировано со значительным стероидсберегающим эффектом. Тридцать шесть процентов пациентов в группе ПИМ не применяли ТКС вообще. За 5 лет пациенты в группе ПИМ применяли ТКС только 7 дней (медиана) (Q1: 0, Q3: 49 дней) по сравнению с 178 днями (Q1: 77, Q3: 396 дней) в группе ТКС (Дополнительный Рис. 5). Медианная продолжительность применения ПИМ составила 224,5 дней (Q1: 90, Q3: 452 дней).

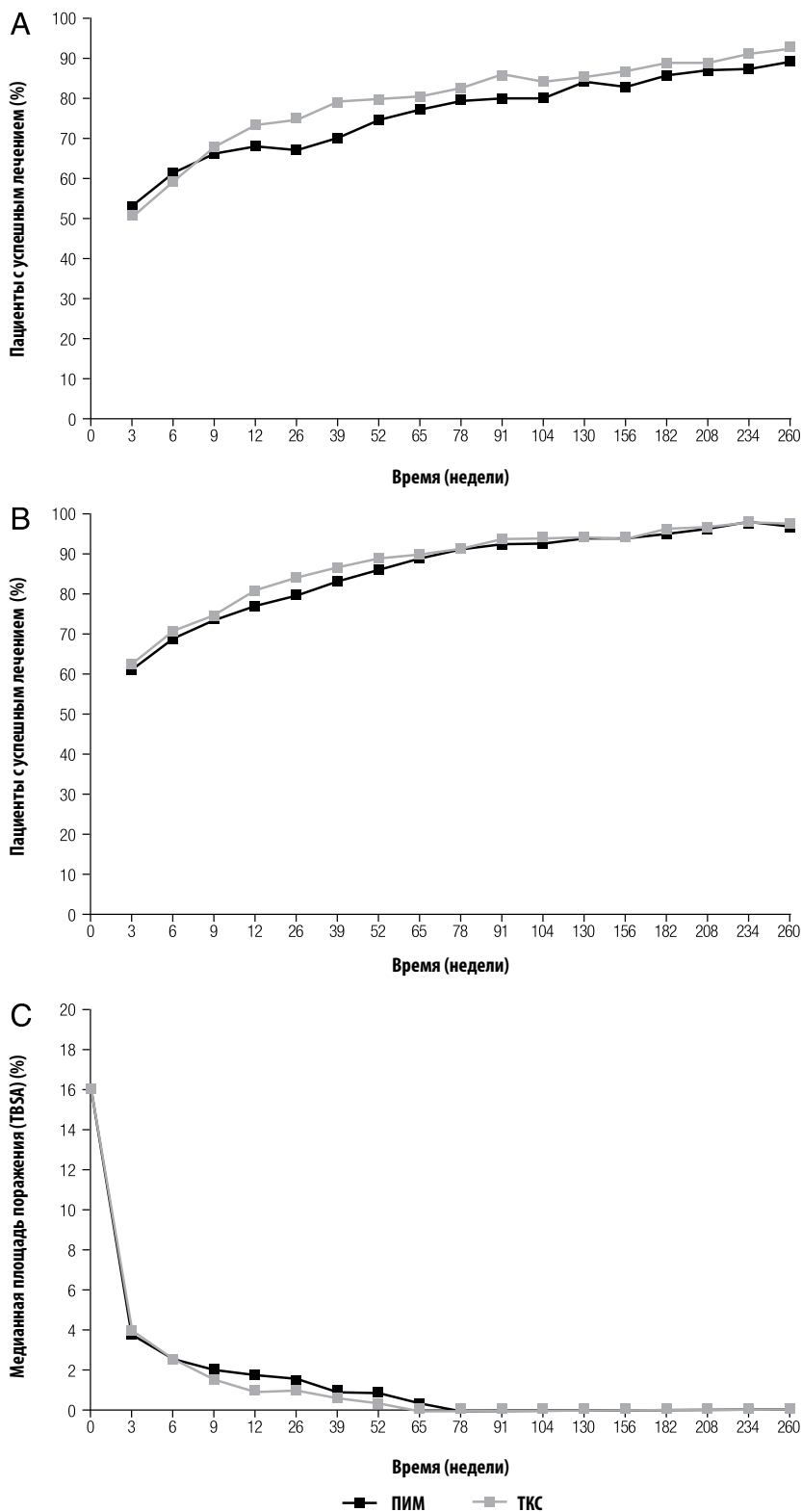
### Безопасность

В обеих терапевтических группах наиболее распространенные НЯ возникали с сопоставимой частотой (Дополнительная таблица 5). Лечение редко прекращали из-за НЯ (в группе ПИМ 0,6% [чаще всего: реакции в месте нанесения у 3 пациентов]; в группе ТКС 1,0% [чаще всего: телеангиэктазия — 2 пациента]). Отсутствовала разница между группами в темпах роста и скорректированной по Каплану-Мейеру частоте НЯ ( $\geq 5\%$ ) или НЯ, представляющих особый клинический интерес (бактериальные или вирусные инфекции). Анализ с использованием регрессионной модели Пуассона с повторными измерениями показал, что у пациентов в группе ПИМ чаще диагностировали бронхит ( $P=0,02$ ), инфекционную экзему ( $P<0,001$ ), импетиго ( $P=0,045$ ) и назофарингит ( $P=0,04$ ). В первые 6 недель и на протяжении всего исследования отмечались сопоставимые показатели частоты (общий коэффициент заболеваемости и заболеваемости в пересчете на одного пациента в единицу времени наблюдения НЯ, предоставляет особый клинический интерес) (Рис. 3). Анализ Каплана-Мейера не выявил разницы во времени до возникновения этих НЯ.

В группе ТКС было зарегистрировано два летальных исхода, но они не были связаны с исследуемым препаратом (утопление, острый

ТАБЛИЦА 1. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов.

	ПИМ 1% (n = 1205)	ТКС (n = 1213)
Возраст (мес)		
Средний (стандартное отклонение (СО))	7,1 (2,7)	7,1 (2,7)
<3, n (%)	4 (0,3)	7 (0,6)
3–6, n (%)	500 (41,5)	485 (40,0)
>6–<12, n (%)	694 (57,6)	713 (58,8)
$\geq 12$ , n (%)	7 (0,6)	8 (0,7)
Пол, n (%)		
Мужской	744 (61,7)	742 (61,2)
Раса, n (%)		
Европеоидная	736 (61,1)	713 (58,8)
Негроидная	66 (5,5)	80 (6,6)
Азиатская	119 (9,9)	118 (9,7)
Прочее	284 (23,6)	302 (24,9)
Процент поражения кожи (TBSA)		
Среднее (СО)	21,1 (16,5)	21,3 (17,2)
<15%, n (%)	568 (47,1)	575 (47,4)
15–<30%, n (%)	378 (31,4)	367 (30,3)
$\geq 30\%$ , n (%)	259 (21,5)	271 (22,3)
IGA, n (%)		
2 – легкое заболевание	570 (47,3)	558 (46,0)
3 – средней тяжести	635 (52,7)	652 (53,8)
4 – тяжелое	0	2 (0,2)
5 – очень тяжелое	0	1 (0,1)
Оценка поражений на лице по IGA, n (%)		
0 – чистое	71 (5,9)	74 (6,1)
1 – почти чистое	88 (7,3)	84 (6,9)
2 – легкое	497 (41,2)	501 (41,3)
3 – средней тяжести	541 (44,9)	537 (44,3)
4 – тяжелое	7 (0,6)	15 (1,2)
5 – очень тяжелое	1 (0,1)	1 (0,1)
Не установлено	0	1 (0,1)



**РИСУНОК 2.**

Долгосрочная эффективность ПИМ по сравнению с ТКС: А – вся кожа; В – кожа лица (IGA ≤1); С – относительная площадь поражения (TBSA). Успешное лечение констатировали при IGA 0 (чистая кожа) или 1 (почти чистая).

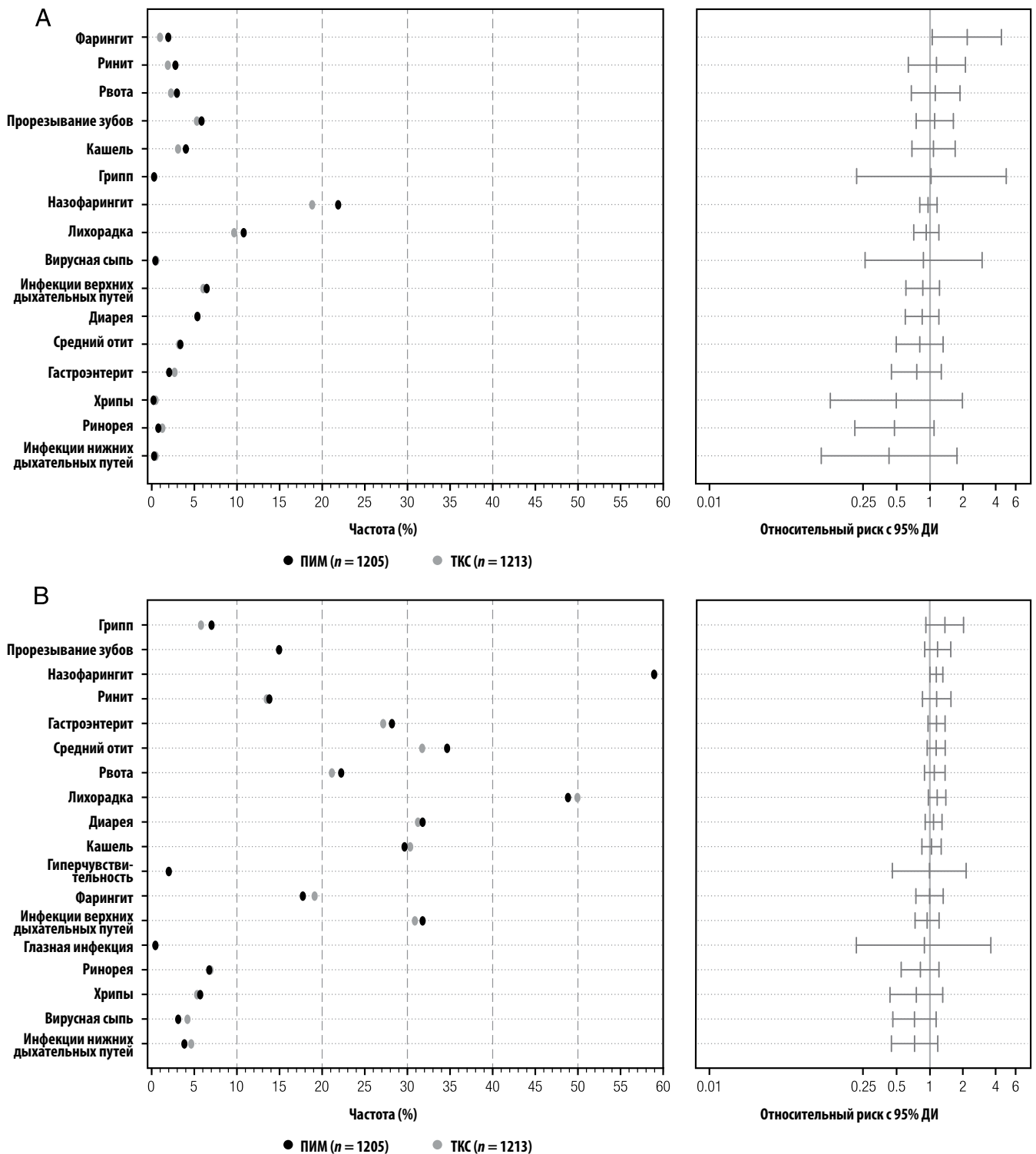
лимфоцитарный лейкоз). В двух группах была получена сходная общая частота серьезных нежелательных явлений (СНЯ) (в группе ПИМ 20,5%; в группе ТКС 17,3%) и частота серьезных инфекций и инвазий (13,0% против 12,4%). В группе ТКС диагностировали два злокачественных заболевания (острый лимфоцитарный лейкоз, эпендимомы), в группе ПИМ была выявлена одна доброкачественная опухоль (пиломатриксомы).

### Иммунная система

Титры антител к стандартным вакцинным антигенам у детей, получавших лечение ПИМ или ТКС, были схожими и находились в пределах нормальных значений (Таблица 2). Напряженность гуморального иммунитета в ответ на вакцинацию оценивали по титрам антител к антигенам вакцины против *Haemophilus influenzae* типа b до введения третьей дозы вакцины и через 30 дней после завершения иммунизации. В обеих группах все пациенты, кроме 1, были серопозитивны (Таблица 2).

Повышение уровня иммуноглобулинов и снижение содержания Т- и В-лимфоцитов в периферической крови от исходного значения до 260 недели было сходным в обеих группах (Рис. 4, Дополнительный рисунок 6) и соответствовало исторической норме (например, см. Дополнительный рисунок 7). Доля пациентов с положительным результатом кожного тестирования на грибы рода *Candida* была сопоставимой в обеих группах (исходно: 14,0% в группе ПИМ; 9,2% в группе ТКС; 260 неделя: 15,3% против 14,3%). Функцию Т-клеток оценивали по продукции цитокинов *ex vivo* в ответ на стимуляцию анти-CD3 антителами и столбнячным антигеном. По продукции интерлейкина (ИЛ)-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и интерферона- $\gamma$  обе группы были сопоставимы, что указывает на сходство иммунных ответов организма на неспецифическую активацию и специфические антигены (Дополнительный рисунок 8).





**РИСУНОК 3.**

Частота и относительный риск основных НЯ (А) в течение 6 недель и (Б) на протяжении всего периода исследования. Относительный риск, основанный на показателе частоты в пересчете на 1000 пациенто-месяцев, вычисляли по формуле  $1000 \times \text{общее количество событий} / \text{общее время наблюдения в месяцах}$ . ДИ – доверительный интервал.

ТАБЛИЦА 2. Серопозитивные пациенты.<sup>a</sup>

Вакцина	ПИМ 1% (n=383)	ТКС (n=391)	ОШ (95% ДИ)
	n/N (%)	n/N (%)	
Столбняк	164/180 (91,1)	169/190 (88,9)	0,8 (0,5–1,2)
Вирусный гепатит В	63/182 (34,6)	73/191 (38,2)	1,2 (0,9–1,6)
Корь	180/182 (98,9)	181/188 (96,3)	0,8 (0,5–1,2)
Ветряная оспа <sup>b</sup>	27/31 (87,1)	37/44 (84,1)	2,2 (1,0–4,7)
Hib <sup>c</sup>	26/27 (96,3)	30/31 (96,8)	0,9 (0,1–14,6)

ДИ – доверительный интервал; Hib – *Haemophilus influenzae* типа b; n/N – количество серопозитивных пациентов/общее количество пациентов, у которых определяли титры антител; ОШ – отношение шансов.

<sup>a</sup> На 260 неделе для антител против столбняка, вирусного гепатита В, кори и ветряной оспы; 30 дней после иммунизации и до введения третьей дозы для Hib.

<sup>b</sup> Только пациенты в США (ПИМ 1%, n = 104; ТКС, n = 108).

<sup>c</sup> Только пациенты США и Канады.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Мы изучили безопасность и эффективность ПИМ и ТКС на самой большой популяции детей с АД с самым длинным сроком наблюдения (т.е. первые 5–6 лет жизни). Для исследования отбирали детей в возрасте от 3 до 12 месяцев, чтобы эффект лечения можно было оценивать на протяжении всего периода младшего возраста. Полученные данные указывают на сопоставимую эффективность ПИМ и ТКС в условиях реальной клинической практики, что представляет большой интерес, т.к. ПИМ на текущий момент не применяется широко в качестве препарата первой линии в терапии АД, воспринимаясь как менее эффективный, чем ТКС.<sup>19</sup> Оба вида терапии (ПИМ и ТКС) характеризуются быстрым

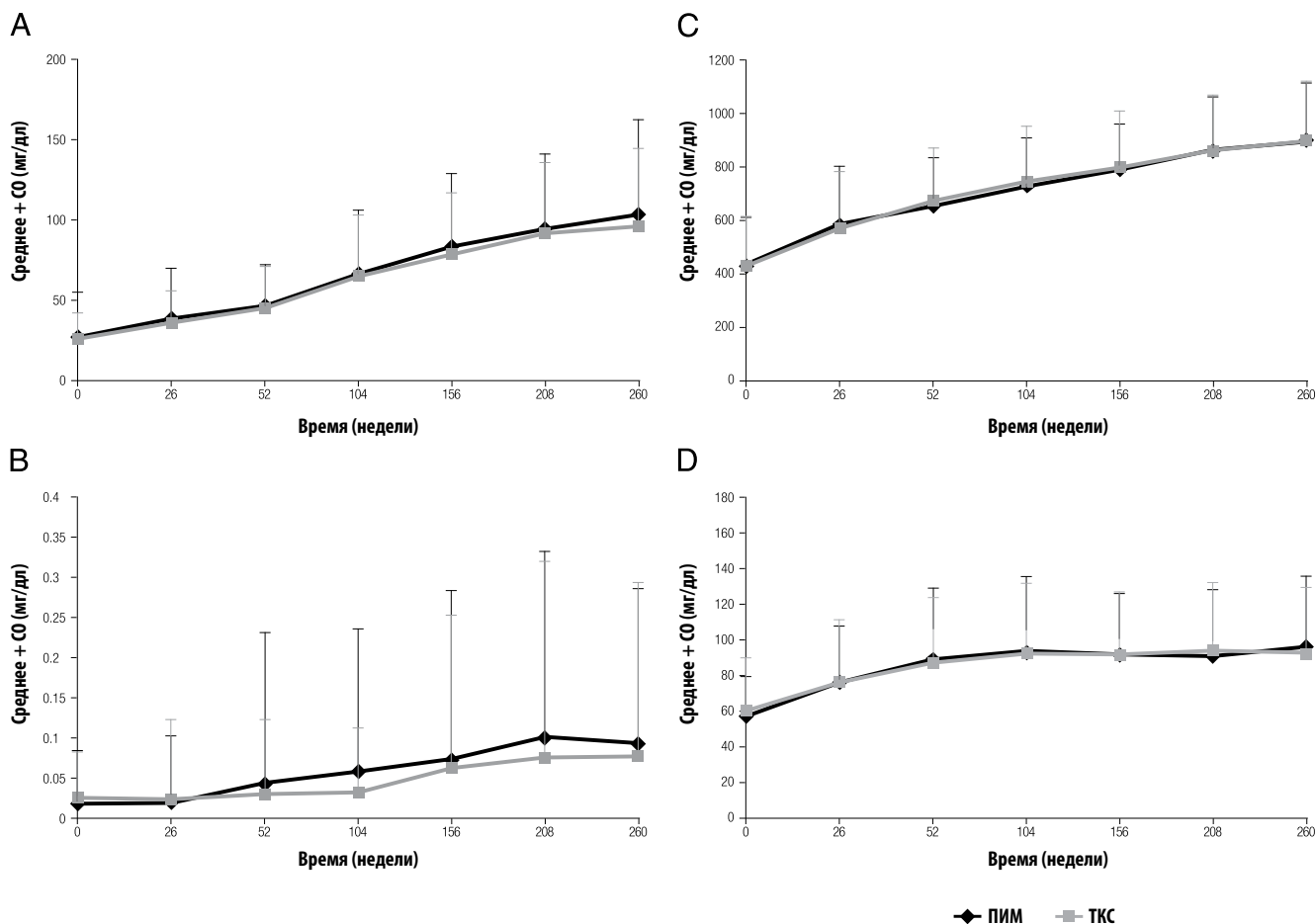


РИСУНОК 4.

Динамика уровня иммуноглобулинов (Ig) разных классов: (A) IgA; (B) IgE; (C) IgG; (D) IgM.

началом действия (в течение 3 недель). После 5 лет применения препарата в режиме «по требованию» у 88,7% пациентов в группе ПИМ и 92,3% в группе ТКС отмечались минимальные проявления АД, что может отражать прогрессирующее повышение эффективности лечения и/или естественное течение АД с ослаблением клинических проявлений по мере взросления. Быстрое и стойкое улучшение АД может существенно уменьшить физическое и эмоциональное бремя этого мучительного кожного заболевания.<sup>20</sup> Полученные результаты подтверждают и расширяют данные предыдущих, менее долгосрочных исследований, которые показали, что ПИМ быстро облегчает зуд, эффективно предупреждает обострения и увеличивает количество дней, свободных от болезни.<sup>11,12,21,22</sup>

Применение ПИМ имело следствием значительный стероид-сберегающий эффект. 36% детей вообще не потребовались ТКС за 5 лет исследования. Пациенты в группе ПИМ применяли ТКС только в течение 7 дней (медиана). Значительно сниженная потребность в ТКС имеет большое значение, демонстрируя, что пациентов с АД можно лечить и без кортикостероидов. До трети пациентов не соблюдают режим применения ТКС из-за стероидофобии, связанной с боязнью возникновения побочных эффектов.<sup>6,23-25</sup> Стероид-сберегающий эффект ПИМ может улучшить приверженность пациентов лечению, хотя специальная оценка этого эффекта в исследовании Petite не проводилась.

В этом 5-летнем исследовании не возникло проблем, связанных с безопасностью, при применении ПИМ и ТКС. В общем, тип и частота НЯ, в т.ч. инфекций, соответствовали ожиданиям для этой популяции пациентов.<sup>26,27</sup> Во время исследования в группе ПИМ не было случаев возникновения Т-клеточной лимфомы или злокачественных заболеваний кожи, что соответствует данным нескольких долгосрочных клинических исследований.<sup>28,29</sup>

На протяжении всего исследования в группе ПИМ наблюдалась общая тенденция к более низкому риску возникновения ринореи, хрипов, вирусной сыпи и инфекций ниж-

них дыхательных путей (Рис. 3). Однако частота некоторых легких инфекций (бронхит, импетиго, назофарингит, инфекционная экзема) была значительно выше в группе ПИМ по сравнению с группой ТКС. Напротив, в рандомизированном, двойном-слепом исследовании с участием взрослых пациентов частота инфекций была выше при применении ТКС.<sup>30</sup> Разница между группами в частоте возникновения НЯ составила всего от 2% до 4% (без коррекции на множественность сравнений).

Поэтому клиническое значение наблюдаемых небольших различий в частоте четырех конкретных НЯ следует трактовать с осторожностью.

Иммунологические тесты, проводившиеся в рамках данного исследования, дают самую полную оценку влияния лечения АД на созревание иммунной системы на большой международной популяции детей в первые 5-6 лет жизни. В нашем исследовании не было группы плацебо, что связано с этическими соображениями. Однако в обеих группах мы отметили сходное повышение уровней иммуноглобулинов и снижение содержания циркулирующих Т- и В-лимфоцитов, соответствующее динамике созревания иммунной системы у здоровых детей.<sup>31-36</sup> Ранее было показано, что у здоровых детей уровни IgG и IgA прогрессивно повышаются в первые годы жизни. Уровень IgE также повышается, но в меньшей степени, а уровень IgM выходит на плато раньше, чем другие иммуноглобулины, что соответствует нашим данным.<sup>31-34</sup> Как и в исследованиях других авторов, количество Т- и В-лимфоцитов достигало пика в первые 1-2 года жизни, а затем медленно снижалось до типичных для взрослых значений.<sup>35,36</sup> Титры поствакцинальных антител подтвердили наличие нормального иммунного ответа на стандартные вакцинные антигены у большинства пациентов, в обеих группах был сходный ответ на вакцинацию. Наши результаты подтверждают, что применение ПИМ у детей в течение 2 лет не приводит к значительному увеличению частоты системных или кожных инфекций и не нарушает иммунный ответ на вакцинацию.<sup>11,12,16,21,37</sup> Исследование дает важную информацию,

полученную в условиях реальной клинической практики и подтверждающую безопасность применения ПИМ у детей младшего возраста с развивающейся иммунной системой. Отсутствие системной иммуносупрессии, вероятно, объясняется минимальным системным воздействием на организм детей грудного и младшего возраста.<sup>38,39</sup>

## Выводы

Исследование Petite удовлетворяет рекомендациям регуляторных органов и Рабочей группы по топическому ингибитору кальциневрина Американской коллегии по аллергии, бронхальной астме и иммунологии, которые указывают на необходимость продолжения исследований эффективности и безопасности иммуносупрессивных препаратов для местного применения у детей с АД.<sup>40</sup> Результаты исследования Petite впервые показали, что применение ПИМ или ТКС в режиме «по требованию» не должно вызывать опасений и не влияет на созревание развивающейся иммунной системы. Данные подтверждают, что ПИМ и ТКС обладают сходной эффективностью, и что применение ПИМ связано с существенным стероид-сберегающим эффектом. В исследовании получены реальные данные о применении ПИМ в первой линии терапии АД легкой или средней степени тяжести у детей младшего возраста.

## Благодарности

Мы выражаем благодарность всем врачам (см. Дополнительную информацию), а также детям и родителям, принявшим участие в исследовании Petite. Мы также благодарны David Harrison, Medscript Communications, за помощь в редактировании при финансовой поддержке Meda Pharma GmbH & Co. KG (Bad Homburg).



Dr Sigurgeirsson – главный исследователь настоящего исследования и в этом качестве утвердил отчет и гарантировал правильность данных; он принимал участие в разработке дизайна и проведении исследования, сборе данных, анализе и интерпретации результатов, написании и редактировании рукописи; Drs Boznanski, Todd, Schuttelaar, Zhu, Qaundah, Kristjansson участвовали в получении данных и редактировании рукописи; Drs Vertruyen, Schauer участвовали в получении данных, написании первоначального варианта рукописи и редактировании содержания; Drs Poulin и Nieto участвовали в получении данных, анализе и интерпретации результатов, редактировании рукописи; Dr von Berg участвовал в получении данных, интерпретации результатов и редактировании рукописи; Dr Boguniewicz участвовал в получении данных и критическом анализе рукописи; Dr Paller провел первоначальные анализы, редактировал рукопись; Dr Dakovic принимал участие в анализе данных и редактировании рукописи; Drs Ring и Luger анализировали и интерпретировали результаты и редактировали рукопись; все авторы одобрили окончательный вариант рукописи.

Данное исследование зарегистрировано на сайте [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) под номером NCT00120523.

[www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-1990](http://www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-1990)

**DOI:** 10.1542/peds.2014-1990

Принята для публикации 5 января 2015 г.

Адрес для корреспонденции: Bardur Sigurgeirsson, MD, PhD, Hudlaeknastodin, Smaratorg 1, 201 Kopavogur, Iceland. E-mail: [bsig@hudlaeknastodin.is](mailto:bsig@hudlaeknastodin.is)

PEDIATRICS (ISSN Numbers: Print, 0031-4005; Online, 1098-4275).

© 2015 Американская Академия Педиатрии

**РАСКРЫТИЕ ФИНАНСОВЫХ ИНТЕРЕСОВ:** Dr Paller – консультант Valeant. Остальные авторы не имеют финансовых отношений, подлежащих раскрытию.

**ФИНАНСИРОВАНИЕ:** Novartis Pharmaceuticals Corporation. Редакторская помощь в подготовке рукописи профинансирована Meda Pharma GmbH & Co. KG.

**ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ:** Dr Sigurgeirsson получал исследовательские гранты и гонорары за лекции/консультации от Novartis, Galderma, Amgen, Topica, Viamet, Prostrakan и Stiefel. Dr Boznanski занимается исследованиями в Novartis. Dr Schuttelaar проводит исследования для Novartis и Astellas. Dr Poulin получал исследовательские гранты Astellas и Novartis. Dr Nieto – консультант Novartis и Meda и принимает участие в конференциях, спонсируемых Novartis и Meda. Dr Paller проводит исследования для Astellas и платные консультации в Valeant. Dr Dakovic – сотрудник Meda. Dr Ring получал исследовательские гранты и гонорары за лекции и консультации от Astellas, Meda и Novartis. Dr Luger сотрудничал, консультировал и читал лекции для Astellas, Meda и Novartis. Остальные авторы заявили об отсутствии подлежащих раскрытию потенциальных конфликтов интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1483–1494
2. Wadonda-Kabondo N, Sterne JA, Golding J, Kennedy CT, Archer CB, Dunnill MG; ALSPAC Study Team. A prospective study of the prevalence and incidence of atopic dermatitis in children aged 0–42 months. *Br J Dermatol.* 2003;149(5): 1023–1028
3. McKenna SP, Doward LC. Quality of life of children with atopic dermatitis and their families. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(3):228–231
4. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(Suppl 6):S118–S127
5. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al; European Dermatology Forum (EDF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); European Federation of Allergy (EFA); European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD); European Society of Pediatric Dermatology (ESPD); Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(8): 1045–1060
6. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol.* 2011;165(4):808–814
7. Hultsch T, Müller KD, Meingassner JG, Grassberger M, Schopf RE, Knop J. Ascomycin macrolactam derivative SDZ ASM 981 inhibits the release of granule-associated mediators and of newly synthesized cytokines in RBL 2H3 mast cells in an immunophilin-dependent manner. *Arch Dermatol Res.* 1998;290(9): 501–507
8. Grassberger M, Baumruker T, Enz A, et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *Br J Dermatol.* 1999;141(2):264–273
9. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol.* 2001; 144(3):507–513
10. Jensen JM, Pfeiffer S, Witt M, et al. Different effects of pimecrolimus and betamethasone

- on the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3 suppl 2): R19–R28
11. Kapp A, Papp K, Bingham A, et al; Flare Reduction in Eczema With Elidel (infants) multicenter investigator study group. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2):277–284
  12. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr*. 2003; 142(2):155–162
  13. Papp K, Staab D, Harper J, et al; Multicentre Investigator Study Group. Effect of pimecrolimus cream 1% on the long-term course of pediatric atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2004;43(12): 978–983
  14. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al; Flare Reduction in Eczema with Elidel (Children) Multicenter Investigator Study Group. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics*. 2002;110(1 pt 1). Available at: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/1/e2](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/1/e2)
  15. Sigurgeirsson B, Ho V, Ferrándiz C, Andriano K, Grinienko A, Jimenez P; Pimecrolimus 1% cream in (paediatric) Eczema: Prevention of Progression multi-centre investigator study group. Effectiveness and safety of a prevention-of-flare-progression strategy with pimecrolimus cream 1% in the management of paediatric atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(11): 1290–1301
  16. Paul C, Cork M, Rossi AB, Papp KA, Barbier N, de Prost Y. Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years. *Pediatrics*. 2006;117(1). Available at: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/117/1/e118](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/117/1/e118)
  17. Seymour JL, Keswick BH, Hanifin JM, Jordan WP, Milligan MC. Clinical effects of diaper types on the skin of normal infants and infants with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1987; 17(6):988–997
  18. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002;(246):1–190
  19. El-Batawy MM, Bosseila MA, Mashaly HM, Hafez VS. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 2009; 54(2):76–87
  20. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract*. 2006;60(8):984–992
  21. Papp KA, Werfel T, Fölster-Holst R, et al. Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a two-year study. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):240–246
  22. Kaufmann R, Fölster-Holst R, Höger P, et al; CASM981CDE04-Study Group. Onset of action of pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic eczema in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114(5):1183–1188
  23. Eichenfield LF, Totri C. Optimizing outcomes for paediatric atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2014;170 (suppl 1):31–37
  24. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2000; 142(5):931–936
  25. Fukaya M. Why do patients with atopic dermatitis refuse to apply topical corticosteroids? *Dermatology*. 2000; 201(3):242–245
  26. Pel JZ. Common infections during the first five years of life. *J Hyg (Lond)*. 1962;60:163–174
  27. Posfay-Barbe KM. Infections in pediatrics: old and new diseases. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13654
  28. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernández C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2007;127(4):808–816
  29. Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Paediatr Drugs*. 2013;15(4):303–310
  30. Luger TA, Lahfa M, Fölster-Holst R, et al. Long-term safety and tolerability of pimecrolimus cream 1% and topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2004;15(3):169–178
  31. Aksu G, Genel F, Koturoglu G, Kurugöl Z, Kütükçüler N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr*. 2006;48(1):19–24
  32. Jolliff CR, Cost KM, Stivirins PC, et al. Reference intervals for serum IgG, IgA, IgM, C3, and C4 as determined by rate nephelometry. *Clin Chem*. 1982;28(1): 126–128
  33. Saarinen UM, Juntunen K, Kajosaari M, Björkstén F. Serum immunoglobulin E in atopic and non-atopic children aged 6 months to 5 years. A follow-up study. *Acta Paediatr Scand*. 1982;71(3):489–494
  34. Buckley RH, Dees SC, O'Fallon WM. Serum immunoglobulins. I. Levels in normal children and in uncomplicated childhood allergy. *Pediatrics*. 1968;41(3):600–611
  35. Comans-Bitter WM, de Groot R, van den Beemd R, et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations. *J Pediatr*. 1997;130(3):388–393
  36. Hicks MJ, Jones JF, Minnich LL, Weigle KA, Thies AC, Layton JM. Age-related changes in T- and B-lymphocyte subpopulations in the peripheral blood. *Arch Pathol Lab Med*. 1983;107(10):518–523
  37. Papp KA, Breuer K, Meurer M, et al. Long-term treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2): 247–253
  38. Langley RG, Luger TA, Cork MJ, Schneider D, Paul C. An update on the safety and tolerability of pimecrolimus cream 1%: evidence from clinical trials and post-marketing surveillance. *Dermatology*. 2007;215 (suppl 1):27–44
  39. Lakhanpaul M, Davies T, Allen BR, Schneider D. Low systemic exposure in infants with atopic dermatitis in a 1-year pharmacokinetic study with pimecrolimus cream 1%\*. *Exp Dermatol*. 2006;15(2):138–141
  40. Fonacier L, Spergel J, Charlesworth EN, et al; American College of Allergy, Asthma and Immunology; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Report of the Topical Calcineurin Inhibitor Task Force of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6): 1249–1253

**Безопасность и эффективность пимекролимуса при атопическом дерматите:  
5-летнее рандомизированное исследование**

Bardur Sigurgeirsson, Andrzej Boznanski, Gail Todd, André Vertruyen, Marie-Louise A. Schuttelaar, Xuejun Zhu, Uwe Schauer, Paul Qaquadah, Yves Poulin, Sigurdur Kristjansson, Andrea von Berg, Antonio Nieto, Mark Boguniewicz, Amy S. Paller, Rada Dakovic, Johannes Ring, Thomas Luger

*Pediatrics*; впервые опубликована в электронном виде 23 марта 2015 г.;

DOI: 10.1542/peds.2014-1990

<b>Обновленная информация и сервисы</b>	Включая рисунки с высоким разрешением: <a href="http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2015/03/17/peds.2014-1990">http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2015/03/17/peds.2014-1990</a>
<b>Дополнительные материалы</b>	Дополнительные материалы: <a href="http://pediatrics.aappublications.org/content/suppl/2015/03/17/peds.2014-1990.DCSupplemental.html">http://pediatrics.aappublications.org/content/suppl/2015/03/17/peds.2014-1990.DCSupplemental.html</a>
<b>Тематические сборники статей</b>	Эта статья, наряду с прочими по сходной тематике, будет в следующем разделе: <b>Код раздела</b> <a href="http://pediatrics.aappublications.org/cgi/collection/coding_corner">http://pediatrics.aappublications.org/cgi/collection/coding_corner</a>
<b>Разрешения и лицензирование</b>	Информация о воспроизведении статьи частями (рисунки, таблицы) или полностью: <a href="http://pediatrics.aappublications.org/site/misc/Permissions.xhtml">http://pediatrics.aappublications.org/site/misc/Permissions.xhtml</a>
<b>Репринты</b>	Информация о заказе репринтов см.: <a href="http://pediatrics.aappublications.org/site/misc/reprints.xhtml">http://pediatrics.aappublications.org/site/misc/reprints.xhtml</a>

PEDIATRICS – официальный журнал Американской Академии Педиатрии. Выпускается ежемесячно с 1948 г. PEDIATRICS принадлежит, издается и имеет зарегистрированную торговую марку Американской Академии Педиатрии, 141 Northwest Point Boulevard, Elk Grove Village, Illinois, 60007. © 2015 Американская Академия Педиатрии. Все права защищены. Print ISSN: 0031-4005. Online ISSN: 1098-4275.

**Американская Академия Педиатрии**

ПОСВЯЩАЕТСЯ ЗДОРОВЬЮ ВСЕХ ДЕТЕЙ™



# PEDIATRICS

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ АМЕРИКАНСКОЙ АКАДЕМИИ ПЕДИАТРИИ

**Безопасность и эффективность пимекролимуса при атопическом дерматите:**

**5-летнее рандомизированное исследование**

Bardur Sigurgeirsson, Andrzej Boznanski, Gail Todd, André Vertruyen, Marie-Louise A. Schuttelaar, Xuejun Zhu, Uwe Schauer, Paul Qaqudah, Yves Poulin, Sigurdur Kristjansson, Andrea von Berg, Antonio Nieto, Mark Boguniewicz, Amy S. Paller, Rada Dakovic, Johannes Ring, Thomas Luger

*Pediatrics*; впервые опубликована в электронном виде 23 марта 2015 г.;

DOI: 10.1542/peds.2014-1990

Электронная версия данной статьи с новыми дополнениями и услугами на сайте:

<http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2015/03/17/peds.2014-1990>

PEDIATRICS – официальный журнал Американской Академии Педиатрии. Выпускается ежемесячно с 1948 г. PEDIATRICS принадлежит, издается и имеет зарегистрированную торговую марку Американской Академии Педиатрии, 141 Northwest Point Boulevard, Elk Grove Village, Illinois, 60007. © 2015 Американская Академия Педиатрии. Все права защищены. Print ISSN: 0031-4005. Online ISSN: 1098-4275.

Американская Академия Педиатрии  
ПОСВЯЩАЕТСЯ ЗДОРОВЬЮ ВСЕХ ДЕТЕЙ™

