

S.L. Chen<sup>1</sup>, J. Yan<sup>2</sup>, F.S. Wang<sup>3</sup><sup>1</sup> Институт дерматологии и венерологии провинции Шаньдун, Цзинань, Китай<sup>2</sup> Городская больница профилактики и лечения кожных болезней г. Цзинань, Китай<sup>3</sup> Школа фармации, Шаньдунский Университет, Цзинань, Китай

# Два топических ингибитора кальциневрина для лечения атопического дерматита у детей: мета-анализ рандомизированных клинических исследований\*

## Контактная информация:

Sheng-li Chen

Адрес: 27397, ул. Цзиньши, Шаньдун, 250022, Китай, e-mail: shengli28@163.com

Статья поступила: 10.11.2010 г., принята к печати: 16.12.2010 г.

Два новых топических иммуномодулятора, мазь такролимуса и крем пимекролимуса, представляют собой альтернативу топическим глюкокортикостероидам при лечении атопического дерматита (АтД) у детей, поскольку не обладают характерными для глюкокортикостероидов побочными эффектами. Целью исследования стала оценка эффективности и безопасности новых топических иммуномодуляторов при лечении АтД у детей. Критериям включения отвечали 20 клинических исследований, в которых приняли участие 6288 младенцев и детей, страдающих АтД. Среди пациентов, применявших такролимус, хороший ответ на лечение наблюдался чаще, чем в контрольных группах, в которых использовались плацебо, 1% гидрокортизона ацетат и 1% крем пимекролимуса. Соответствующие отношения шансов составили 4,56; 95% ДИ: 2,80–7,44; 3,92; 95% ДИ: 2,96–5,20 и 1,58; 95% ДИ: 1,18–2,12. Различия эффективности лечения при использовании мази такролимуса с концентрацией активного вещества 0,03 и 0,1% было статистически незначимым (отношение шансов = 0,90; 95% ДИ: 0,55–1,48). Частота нежелательных явлений при применении мази такролимуса и крема пимекролимуса была аналогична той, что наблюдалась при использовании плацебо. Основными нежелательными явлениями были жжение и зуд. И такролимус, и пимекролимус являются эффективными и безопасными средствами лечения АтД у детей. Мазь такролимуса обладает большей эффективностью, чем крем пимекролимуса.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, дети, мета-анализ, пимекролимус, такролимус.

\* — печатается с сокращениями по Journal of Dermatological Treatment. — 2010; 21: 144–156.

S.L. Chen<sup>1</sup>, J. Yan<sup>2</sup>, F.S. Wang<sup>3</sup><sup>1</sup> Shandong Provincial Institute of Dermatology and Venereology, Jinan, China<sup>2</sup> Jinan City Hospital for Skin Diseases Prevention and Treatment, Jinan, China<sup>3</sup> School of Pharmacy, Shandong University, Jinan, China

## Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: A meta-analysis of randomized clinical trials

Two new topical immunomodulators, pimecrolimus cream and tacrolimus ointment for atopic dermatitis (AD) in pediatric patients, have provided alternatives to topical corticosteroids without the associated adverse events. Objective: To evaluate the efficacy and safety of tacrolimus ointment and pimecrolimus cream for the treatment of AD in pediatric patients. MEDLINE, Embase, the CNKI and Cochrane Library databases were searched up to December 2008. Additional data sources were manual searches of abstract proceedings and personal contact with investigators and pharmaceutical companies. Two investigators assessed the quality of trials with unified tables independently. Disagreements on validity assessment were resolved through discussion or consultation with the third author. Quality analysis of methodology was evaluated according to the Jadad scale, including randomization, blinding and patients' discontinuation. Twenty trials involving 6288 infants and children with AD met the inclusion criteria. More patients using tacrolimus had a good response than those in control groups including vehicle, 1% hydrocortisone acetate and 1% pimecrolimus, the corresponding OR were (4.56; 95%CI: 2.80 to 7.44), (3.92; 95% CI: 2.96 to 5.20) and (1.58; 95% CI: 1.18 to 2.12). The effect difference between 0.03% tacrolimus and 0.1% tacrolimus ointments was not statistically significant (OR = 0.90; 95% CI: 0.55 to 1.48). The incidence of adverse events of tacrolimus ointment or pimecrolimus cream was similar to the vehicle. The major adverse events were burning and pruritus. Both tacrolimus ointment and pimecrolimus cream are safe and effective in the treatment of AD in pediatric patients. Tacrolimus ointments were superior to pimecrolimus cream.

**Key words:** atopic dermatitis, children, meta-analysis, pimecrolimus, tacrolimus.

## ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) является распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи, протекающим обычно с обострением и/или осложнением рецидивирующей вторичной кожной инфекции [1, 2]. Начало болезни наблюдается в течение первого года жизни в 60% случаев и в течение первых 5 лет — в 80–90% [3, 4]. АтД является важной проблемой здравоохранения мирового масштаба, частота заболеваемости у детей составляет 10–20% [5, 6]. У детей чаще наблюдаются острые и подострые поражения кожи. Они характеризуются появлением сильно зудящих эритематозных папул, сопровождающихся эксфолиациями и выделением серозного экссудата. Хроническая форма АтД характеризуется лихенификацией, папулами и эксфолиациями. На всех стадиях течения болезни кожа у пациентов обычно тусклая и шелушащаяся. Локализация поражений и особенности кожной реакции различаются в зависимости от возраста пациента и активности патологического процесса. У детей первых лет жизни АтД обычно протекает в более острой форме, при этом поражения чаще локализируются на лице, волосистой части головы и разгибательной поверхности конечностей. У детей старшего возраста, а также у пациентов с длительным течением данного дерматоза развивается лихенификация, а локализация высыпаний «мигрирует» на сгибательные поверхности конечностей. Хроническая экзема кистей рук может быть основным проявлением АтД у взрослых пациентов [7]. На сегодня выделяют две формы АтД — экзогенный, который ассоциирован с опосредованной IgE сенсibilизацией и встречается у 70–80% пациентов, и эндогенный, без IgE-сенсibilизации, наблюдающийся у 20–30% пациентов [7, 8]. Обе формы АтД ассоциированы с эозинофилией.

Успешное лечение АтД продолжается длительный период времени и включает уход за кожей, идентификацию и устранение триггеров, а также противовоспалительную терапию [4]. Обычно лечение АтД — это частое нанесение на кожу эмолентов и интермиттирующая терапия наружными глюкокортикостероидами для купирования обострений заболевания. Хотя лечение глюкокортикостероидами считается эффективным, оно может сопровождаться рядом нежелательных явлений, в частности атрофией кожи и угнетением функции коры надпочечников. Беспокойство пациентов по поводу профиля безопасности топических глюкокортикостероидов негативно отражается на приверженности лечению, при этом имеет место недопонимание разницы между слабыми и сильными препаратами [9, 10]. Два новых иммуносупрессивных препарата для наружного применения, мазь такролимуса и крем пимекролимуса, разрабатывались как альтернатива топическим стероидам, но без побочных эффектов. Механизм действия обоих препаратов связан с ингибированием в коже кальциневрина, регулирующего активность нескольких факторов транскрипции, которые, в свою очередь, регулируют деление клеток и инициируют ранние стадии активации Т лимфоцитов [11]. Лечение АтД предполагает необходимость сочетания профилактических мер и индивидуально подобранной терапии. Поскольку при лечении нередко наблюдается значительный эффект плацебо, для оценки эффективности терапии АтД особенно важны рандомизированные контролируемые клинические исследования (РКИ) [7]. Как следствие различий клинических проявлений АтД у детей и взрослых, результаты терапии тоже существенно различаются [11]. Основываясь на данных, опубликованных РКИ, мы провели систематический обзор эффективности

и побочных эффектов, связанных с лечением АтД у детей при помощи мази такролимуса и крема пимекролимуса.

## ПАЦИНТЫ И МЕТОДЫ

### Поиск информации

Поиск имел целью выявить все опубликованные РКИ по интересующему нас вопросу. Не было ограничений по языку публикаций: статьи, написанные на иных языках, кроме английского, переводились на последний. Для выявления соответствующих тематике клинических исследований поиск проводился в следующих базах данных:

Ovid: <http://gateway.ovid.com/>; Кокрановская библиотека (т. 4, 2008); Embase (1974 — декабрь 2008); MEDLINE (1966 — декабрь 2008): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>; Национальная китайская инфраструктура знаний (CNKI) (1979 — декабрь 2008): <http://www.cnki.net/index.htm>. Ключевые слова: Такролимус, или FK506, или Протопик, или Пимекролимус, или ASM981, или Элидел и атопический дерматит. В качестве дополнительного источника данных использовался поиск резюме научных статей вручную, а также личные контакты с исследователями и фармацевтическими компаниями.

### Критерии включения

Все пациенты младше 18 лет с установленным на основании заслуживающих доверия критериев диагнозом АтД.

### Лечение

Местное применение мази такролимуса, крема пимекролимуса и плацебо или иных наружных средств в контрольных группах.

### Оцениваемые параметры

Ключевыми параметрами были общая оценка ответа на лечение исследователем (IGA — investigators' global assessment) либо общая оценка ответа на лечение лечащим врачом (PGE — physician's global evaluation), дополнительными — индекс распространенности и тяжести экземы (EASI) либо модифицированный EASI (mEASI), индекс качества жизни (QoL) и частота нежелательных явлений.

PGE — шкала оценки эффективности лечения на основании клинического ответа, используется обычно для оценки динамики симптомов АтД на фоне терапии, и представляет собой общую оценку исследователем клинического ответа на лечение: от 0% (ухудшение) до 100% (полное купирование процесса). В опубликованных клинических исследованиях, которые были проведены с участием данной категории пациентов, наиболее распространенным был следующий подход к интерпретации результатов: (i)  $\geq 90\%$  (превосходное); (ii) 75–89% (выраженное); (iii) 50–74% (умеренное) улучшение. Дополнительной шкалой для оценки эффективности служила IGA — общая оценка проявлений дерматита, проводимая самим исследователем на каждом визите пациента. В IGA используется 6-балльная шкала, согласно которой выставляется оценка от 0 (отсутствие симптоматики) до 5 (очень тяжелое течение болезни). Шкала IGA оценивает тяжесть течения заболевания на основании морфологии без привязки к исходному состоянию пациента. В данный мета-анализ включались результаты PGE  $\geq 90\%$  или IGA  $\leq 1$ .

### Экстракция данных

В рамках данного исследования использовалась модель мета-анализа, описанная ранее Moher и соавт. [12]. Двое

ученых, независимо друг от друга, проводили оценку качества клинических исследований с использованием унифицированных таблиц. Расхождения в оценке валидности того или иного исследования решались путем коллегиального обсуждения или привлечения третьего автора для консультации. Анализ качества методологии осуществлялся с использованием шкалы Jadad и включал рандомизацию, методы маскировки и критерии прекращения участия пациентов в исследовании. Согласно шкале Jadad, качеству исследования присваивается оценка от 1 до 5 баллов, при этом 1–2 балла говорят о низком качестве, 3–5 — указывают на высокое качество [13].

### Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Review Manager (RevMan 4.2.8, Кокрановское сотрудничество). Гетерогенность результатов каждого исследования оценивалась при помощи критерия  $\chi^2$  ( $p > 0,1$ ,  $I^2 < 50\%$ ). Если подгруппы не были гетерогенными, мета-анализ проводился с использованием модели фиксированного эффекта, в противном случае применялась модель рандомизированного эффекта. Сравнение эффективности между двумя группами осуществлялось при помощи отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95% доверительного интервала (95% ДИ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Отбор исследований

В общей сложности за период с 1998 по 2008 гг. было обнаружено 88 опубликованных клинических исследований соответствующей тематики, из них 50 исключены после первичного ознакомления (другие цели исследования либо взрослые пациенты). Для дальнейшего изучения отобраны 38 полнотекстовых статей, 17 из которых были исключены из-за избыточности данных, отличающейся цели исследования или использования комбинированной терапии [14–30]. Полностью соответствовала критериям 21 публикация, которые и были включены в анализ [31–51]. Все 20 клинических исследований (21 публикация), включающих 6288 младенцев и детей, — двойные слепые рандомизированные, высокого качества (оценка по шкале Jadad  $\geq 3$ ), из них 19 написаны на английском языке, 2 — на китайском. Подробные сведения приводятся в табл. 1.

### Эффективность

0,03% мазь такролимуса в сравнении с 0,1% мазью такролимуса. В табл. 2А отражены 3 клинических исследования (702 ребенка), в которых непосредственно сравнивались мази такролимуса с концентрацией активного вещества 0,03 и 0,1%. В 2 из этих исследований указывалась доля пациентов, у которых PGE через 3 нед составила  $\geq 90\%$ , при этом статистически значимых различий эффективности для мазей такролимуса с разной концентрацией активного вещества выявлено не было (обобщенное ОШ 1,04; 95% ДИ: 0,39–2,80) [31, 34]. В 3-м исследовании оценивалась доля пациентов, у которых через 12 нед IGA составила  $\leq 1$ , и в нем также не было обнаружено статистически значимых различий эффективности для мазей такролимуса с разной концентрацией активного вещества (ОШ 0,82; 95% ДИ: 0,48–1,48) [33].

Такролимус в сравнении с плацебо. В табл. 2Б отражены 4 клинических исследования (943 ребенка), в которых непосредственно сравнивалась мазь такролимуса с пла-

цебо. В 2 из этих работ указывалась доля пациентов, у которых PGE через 3 нед составила  $\geq 90\%$  (ОШ 4,98; 95% ДИ: 2,58–9,61) [31, 37]. В 1 исследовании оценивалась доля пациентов, у которых через 6 нед IGA составила  $\leq 1$  (ОШ 2,95; 95% ДИ: 1,84–4,74) [38]. Еще в 1 — указывалась доля пациентов, у которых PGE через 12 нед составила  $\geq 90\%$  (ОШ 7,56; 95% ДИ: 3,36–17,02) [33]. 0,03% мазь такролимуса была значительно более эффективна, чем плацебо.

В 2 исследованиях непосредственно сравнивались мазь такролимуса 0,03%, 0,1% и плацебо-контроль. В одной из этих работ указывалась доля пациентов, у которых PGE через 3 нед составила  $\geq 90\%$  (ОШ 2,00; 95% ДИ: 0,84–4,78) [31]. В другом исследовании оценивалась доля пациентов, у которых через 12 нед IGA составила  $\leq 1$  (ОШ 9,26; 95% ДИ: 4,13–20,74) [33]. Мазь такролимуса 0,1% была значительно более эффективна, чем плацебо. В 4 публикациях указывалось, что улучшение по сравнению с исходным уровнем (оцениваемое на основании уменьшения индекса EASI) было значительно более выраженным в группах, получавших лечение мазью такролимуса, чем при использовании плацебо ( $p < 0,001$ ) (табл. 3) [31, 33, 37, 38].

У детей, в том числе грудного возраста, после завершения курса лечения мазью такролимуса 0,1% отмечено статистически значимое улучшение всех показателей качества жизни согласно шкале QoL в сравнении с исходным уровнем ( $p < 0,05$ ). В сравнении с плацебо, улучшение в группах пациентов, применявших мазь такролимуса 0,1%, было очень значимым по таким критериям, как выраженность симптомов болезни и субъективных ощущений, качество сна и эффективность лечения. При применении 0,03% мази такролимуса наблюдалось статистически значимое улучшение всех показателей качества жизни согласно шкале QoL в сравнении с плацебо-контролем у детей всех возрастных групп ( $p < 0,05$ ), за исключением оценки межличностных отношений у детей старшего возраста. Различия между группами, получавшими мазь такролимуса, не были статистически значимыми в зависимости от возраста [32]. В то же время в другом исследовании различие в улучшении качества жизни по шкале QoL оказалось статистически значимым для грудных детей и пациентов старше 1 года. У последних мазь такролимуса по завершении лечения привела к статистически значимому улучшению всех показателей качества жизни согласно шкале QoL в сравнении с плацебо-контролем ( $p < 0,05$ ), тогда как среди младенцев статистически значимого, по сравнению с плацебо, улучшения качества жизни по шкале QoL не наблюдалось ( $p > 0,05$ ) [40].

Мазь такролимуса в сравнении с глюкокортикостероидами умеренной активности. В табл. 2В приводятся два клинических исследования, в которых мазь такролимуса сравнивается с 1% гидрокортизона ацетатом у 1161 ребенка с атопическим дерматитом среднетяжелого течения [34, 35]. Мазь такролимуса с концентрацией активного вещества 0,03 и 0,1% оказалась значительно более эффективна, чем 1% гидрокортизона ацетат, по таким критериям, как доля пациентов, у которых через 3 нед PGE составила  $\geq 90\%$  или IGA составила  $\leq 1$ ; соответствующие ОШ были 3,49 (95% ДИ: 2,47–4,94) и 4,94 (95% ДИ: 3,02–8,05). В 2 публикациях сообщается, что улучшение в сравнении с исходным уровнем (оцениваемое на основании уменьшения индекса EASI) было значительно более выраженным в группах, получавших лечение мазью такролимуса, чем при использовании 1% гидрокортизона ацетата [34, 35].

Таблица 1. Характеристики отобранных РКИ

Исследование	Число пациентов	Возраст (лет)	Критерии	Тяжесть течения АД	Лечение, контроль	Количество центров, продолжительность лечения	Оценка результатов
Boguniewicz, 1998 [31]	180	7–16	Hanifin [52]	Среднетяжелое и тяжелое	Мазь такролимуса 0,1% и 0,03% либо плацебо дважды в день	18 центров, 3 нед	PGE, EASE
Drake, 2001 [32]	145–138 <sup>a</sup>	2–4	Hanifin [52]	Среднетяжелое и тяжелое	Мазь такролимуса 0,1% и 0,03% либо плацебо дважды в день	Многоцентровое, 12 нед	QoL
	178–169 <sup>a</sup>	5–15	Hanifin [52]	Среднетяжелое и тяжелое	Мазь такролимуса 0,1% и 0,03% либо плацебо дважды в день	Многоцентровое, 12 нед	QoL
Paller, 2001 [33]	351	2–15	Hanifin [52] и Rajka [53]	Среднетяжелое и тяжелое	Мазь такролимуса 0,1% и 0,03% либо плацебо дважды в день	23 центра в США, 12 нед	PGE, EASI
Reitamo, 2002 [34]	560	2–15	Hanifin [52] и Rajka [53]	Среднетяжелое и тяжелое	Мазь такролимуса 0,1% и 0,03% либо 1% гидрокортизона ацетат	Многоцентровое, 3 нед	IGA, mEASI
Reitamo, 2004 [35]	624	2–15	Hanifin [52] и Rajka [53]	Среднетяжелое и тяжелое	Мазь такролимуса 0,03% 1 или 2 раза в день, либо 1% гидрокортизона ацетат	42 центра в 11 европейских странах; 3 нед	PGE, mEASI
Kempers, 2004 [36]	141	2–17	Bernard [54], IGA	Среднетяжеле	Мазь такролимуса 0,03% 2 раза в день, 1% пимекролимус	19 центров в США, 6 нед	IGA
Liu, 2005 [37]	139	2–17	Williams [55] и Rajka [53]	Среднетяжелое и тяжелое	Мазь такролимуса 0,03% 2 раза в день, плацебо	5 центров в Китае, 3 нед	PGE, EASI
Schachner, 2005 [38]	317	2–15	Hanifin [52] и IGA	Легкое и среднетяжелое	Мазь такролимуса 0,03% 2 раза в день, плацебо	Многоцентровое, 6 нед	IGA, EASI
Paller, 2005 [39]	425	2–15	Hanifin [52] и IGA	Легкое	Мазь такролимуса 0,03% 2 раза в день, 1% пимекролимус	Трехцентровое, 4 нед	IGA, EASI
Paller, 2005 [39]	225	2–15	Hanifin [52] и IGA	Среднетяжелое и тяжелое	Мазь такролимуса 0,03% 2 раза в день, 1% пимекролимус	Трехцентровое, 4 нед	IGA, EASI
Dou, 2006 [40]	21	2–4	Williams [55] и Rajka [53]	Среднетяжелое и тяжелое	Мазь такролимуса 0,03% 2 раза в день, плацебо	6 центров в Китае, 3 нед	QoL
	104	5–17	Williams [55] и Rajka [53]	Среднетяжелое и тяжелое	Мазь такролимуса 0,03% 2 раза в день, плацебо	6 центров в Китае, 3 нед	QoL
Bleber, 2007 [41]	265	2–15	IGA	Среднетяжелое и тяжелое	Мазь такролимуса 0,03% 2 раза в день, 0,1% метилпреднизолона ацетонат	25 центров в Германии, Италии и Испании	IGA, EASI, QoL, зуд, сон
Eichenfield, 2002 [42] и Whalley, 2002 [43]	403	1–17	Williams [55] и IGA	Легкое и среднетяжелое	1% пимекролимус 2 раза в день, плацебо	11 центров в США, 6 нед	IGA, EASI, QoL, зуд
Wahn, 2002 [44]	713/711 <sup>a</sup>	2–17	Williams [55] и IGA	От легкого до тяжелого	1% пимекролимус 2 раза в день, глюкокортикостероиды	53 центра в 13 странах, 1 год	IGA, EASI
Karr, 2002 [45]	251–250 <sup>a</sup>	3–23 мес	Seutour [56] и IGA	Тяжелое	1% пимекролимус 2 раза в день, глюкокортикостероиды	41 центр в 8 странах, 1 год	IGA, EASI, зуд
Ho, 2002 [46]	186	3–23 мес	Seutour [56] и IGA	Легкое и среднетяжелое	1% пимекролимус 2 раза в день, плацебо	25 центров в 6 странах, 6 нед	IGA, EASI, зуд
Breuer, 2004 [47]; Kaurmann, 2004 [48]; Staab, 2005 [49]	196–195 <sup>a</sup>	3–23 мес	Seutour [56] и IGA	От легкого до тяжелого	1% пимекролимус 2 раза в день, плацебо	19 центров в Германии, 4 нед	IGA, EASI, QoL, зуд, сон
Eichenfield, 2005 [50]	589	3 мес – 17 лет	Williams [55] и IGA	Легкое и среднетяжелое	1% пимекролимус 2 раза в день, плацебо	3 центра, 6 нед	IGA, EASI
Siegfried, 2006 [51]	275–272 <sup>a</sup>	3 мес – 11 лет	Williams [55] и IGA	От легкого до тяжелого	1% пимекролимус 2 раза в день, плацебо	35 центров в США, 6 мес	IGA, EASI, обострения

Примечание. <sup>a</sup> — рандомизировано/начали лечение; PGE — общая оценка ответа на лечение лечащим врачом (physician's global evaluation); EASI — индекс распространенности и тяжести экземы (Ezema Area and Severity Index); QoL — индекс качества жизни (Quality of Life); IGA — общая оценка ответа на лечение исследователем (investigators' global assessment); mEASI — модифицированный EASI (modified EASI).

**Таблица 2.** Сравнение по критерию PGE ≥ 90% или IGA ≤ 1 в РКИ между мазью такролимуса и контрольными группами

2А

Исследование или подкатегория	Такролимус 0,03% п/Н	Такролимус 0,1% п/Н	Доля от общего кол-ва (%)	ОШ (случайное) 95% ДИ
<b>01. Такролимус 0,03% в сравнении с такролимусом 0,1% через 3 нед</b>				
Boguniewicz, 1998	25/43	21/49	22,27	1,85 (0,81; 4,24)
Reitamo, 2002	72/189	89/186	42,20	0,67 (0,44; 1,01)
Промежуточный итог (95% ДИ)	232	235	64,47	1,04 (0,39; 2,80)
Общее количество нежелательных явлений: 97 (такролимус 0,03%), 110 (такролимус 0,1%) Оценка гетерогенности: $\chi^2 = 4,63$ , число степеней свободы = 1 ( $p = 0,03$ ), $I^2 = 78,4\%$ Оценка общей эффективности: $Z = 0,08$ ( $p = 0,93$ )				
<b>02. Такролимус 0,03% в сравнении с такролимусом 0,1% через 12 нед</b>				
Paller, 2001	42/117	48/118	35,53	0,82 (0,48; 1,38)
Промежуточный итог (95% ДИ)	117	118	35,53	0,82 (0,48; 1,38)
Общее количество нежелательных явлений: 42 (такролимус 0,03%), 48 (такролимус 0,1%) Оценка гетерогенности: не применимо Оценка общей эффективности: $Z = 0,75$ ( $p = 0,45$ )				
Итого (95% ДИ)	349	353	100,00	0,90 (0,55; 1,48)
Итоговое количество нежелательных явлений: 139 (такролимус 0,03%), 158 (такролимус 0,1%) Оценка гетерогенности: $\chi^2 = 4,63$ , число степеней свободы = 2 ( $p = 0,10$ ), $I^2 = 56,8\%$ Оценка общей эффективности: $Z = 0,41$ ( $p = 0,68$ )				

2Б

Исследование или подкатегория	Такролимус 0,03% п/Н	Плацебо п/Н	Доля от общего кол-ва (%)	ОШ (случайное) 95% ДИ
<b>01. Такролимус 0,03% в сравнении с плацебо через 3 нед</b>				
Boguniewicz, 1998	25/43	12/44	14,84	3,70 (1,51; 9,10)
Liu, 2005	28/70	6/69	13,79	7,00 (2,67; 18,36)
Промежуточный итог (95% ДИ)	113	113	28,63	4,98 (2,58; 9,61)
Общее количество нежелательных явлений: 53 (такролимус), 18 (плацебо) Оценка гетерогенности: $\chi^2 = 0,90$ , число степеней свободы = 1 ( $p = 0,34$ ), $I^2 = 0\%$ Оценка общей эффективности: $Z = 4,79$ ( $p < 0,00001$ )				
<b>02. Такролимус 0,03% в сравнении с плацебо через 6 нед</b>				
Schachner, 2005	80/158	41/159	23,28	2,95 (1,84; 4,74)
Промежуточный итог (95% ДИ)	158	159	23,28	2,95 (1,84; 4,74)
Общее количество нежелательных явлений: 80 (такролимус), 41 (плацебо) Оценка гетерогенности: не применимо Оценка общей эффективности: $Z = 4,49$ ( $p < 0,00001$ )				
<b>03. Такролимус 0,03% в сравнении с плацебо через 12 нед</b>				
Paller, 2001	42/117	8/116	16,35	7,56 (3,36; 17,02)
Промежуточный итог (95% ДИ)	117	116	16,35	7,56 (3,36; 17,02)
Общее количество нежелательных явлений: 42 (такролимус), 8 (плацебо) Оценка гетерогенности: не применимо Оценка общей эффективности: $Z = 4,89$ ( $p < 0,00001$ )				
<b>04. Такролимус 0,1% в сравнении с плацебо через 3 нед</b>				
Boguniewicz, 1998	21/49	12/44	15,29	2,00 (0,84; 4,78)
Промежуточный итог (95% ДИ)	49	44	15,29	2,00 (0,84; 4,781)
Общее количество нежелательных явлений: 21 (такролимус), 12 (плацебо) Оценка гетерогенности: не применимо Оценка общей эффективности: $1,56$ ( $p = 0,12$ )				
<b>05. Такролимус 0,1% в сравнении с плацебо через 12 нед</b>				
Paller, 2001	48/118	8/116	16,44	9,26 (4,13; 20,74)
Промежуточный итог (95% ДИ)	118	116	16,44	9,26 (4,13; 20,74)
Общее количество нежелательных явлений: 42 (такролимус), 8 (плацебо) Оценка гетерогенности: не применимо Оценка общей эффективности: $Z = 5,41$ ( $p < 0,00001$ )				
Итого (95% ДИ)	555	548	100,00	4,56 (2,80; 7,44)
Итоговое количество нежелательных явлений: 244 (такролимус), 87 (плацебо) Оценка гетерогенности: $\chi^2 = 11,86$ , число степеней свободы = 5 ( $p = 0,04$ ), $I^2 = 57,9\%$ Оценка общей эффективности: $Z = 6,08$ ( $p < 0,00001$ )				

Таблица 2. Продолжение

2В

Исследование или подкатегория	Такролимус 0,03% п/Н	ТГКС п/Н	Доля от общего кол-ва (%)	ОШ (фиксированное) 95% ДИ
<b>01. Мазь такролимуса 0,03% в сравнении с 1% гидрокортизона ацетатом через 3 нед</b>				
Reitamo, 2002	72/189	29/185	50,33	3,31 (2,02; 5,42)
Reitamo, 2004	77/210	28/206	49,67	3,68 (2,26; 5,99)
Промежуточный итог (95% ДИ)	399	391	100,00	3,49 (2,47; 4,94)
Общее количество нежелательных явлений: 149 (такролимус), 57 (ТГКС) Оценка гетерогенности: $\chi^2 = 0,09$ , число степеней свободы = 1 ( $p = 0,76$ ), $I^2 = 0\%$ Оценка общей эффективности: $Z = 7,07$ ( $p < 0,00001$ )				
<b>02. Мазь такролимуса 0,1% в сравнении с 1% гидрокортизона ацетатом через 3 нед</b>				
Reitamo, 2002	89/186	29/185	100,00	4,94 (3,02; 8,05)
Промежуточный итог (95% ДИ)	186	185	100,00	4,94 (3,02; 8,05)
Общее количество нежелательных явлений: 89 (такролимус), 29 (ТГКС) Оценка гетерогенности: не применимо Оценка общей эффективности: $Z = 6,39$ ( $p < 0,00001$ )				
<b>03. Мазь такролимуса 0,03% в сравнении с 0,1% метилпреднизолона ацепонатом через 3 нед</b>				
Bieber, 2007	40/136	48/129	100,00	0,70 (0,42; 1,17)
Промежуточный итог (95% ДИ)	136	129	100,00	0,70 (0,42; 1,17)
Общее количество нежелательных явлений: 40 (такролимус), 48 (ТГКС) Оценка гетерогенности: не применимо Оценка общей эффективности: $Z = 1,34$ ( $p = 0,18$ )				

56

Таблица 3. Индекс распространенности и тяжести экземы (EASI), наблюдавшийся в PKT

Исследование	Терапия	EASI (%)	p
Boguniewicz, 1998 [31]	0,03% такролимус 0,1% такролимус плацебо	72 <sup>a</sup> 77 <sup>a</sup> 26 <sup>a</sup>	< 0,001
Paller, 2001 [33]	0,03% такролимус 0,1% такролимус плацебо	/ / /	< 0,001
Liu, 2005 [37]	0,03% такролимус плацебо	/ /	< 0,001
Schachner, 2005 [38]	0,03% такролимус плацебо	54,8 20,8	< 0,001
Reitamo, 2002 [34]	0,03% такролимус 0,1% такролимус 1% гидрокортизона ацетат	55,2 <sup>a</sup> 60,2 <sup>a</sup> 36,0 <sup>a</sup>	< 0,001
Reitamo, 2004 [35]	0,03% такролимус 1% гидрокортизона ацетат	76,7 <sup>a</sup> 47,2 <sup>a</sup>	< 0,001
Bieber, 2007 [41]	0,03% такролимус 0,1% метилпреднизолона ацепонат	85,3 89,7	= 0,0667
Paller, 2005 [39]	0,1% такролимус 1% пимекролимус	67,2 56,4	= 0,04
Eichenfield, 2002 [42]	1% пимекролимус плацебо	47 -1	< 0,001
Ho, 2003 [46]	1% пимекролимус плацебо	81,6 25	< 0,001
Kaufmann, 2004 [48]	1% пимекролимус плацебо	71,5 19,4	< 0,001
Eichenfield, 2005 [50]	1% пимекролимус плацебо	/ /	< 0,001
Siegfried, 2006 (1 w) [51]	1% пимекролимус плацебо	34 3	< 0,001

Примечание. <sup>a</sup> — модифицированный EASI; / — данные не сообщались.

1% крем пимекролимуса в сравнении с плацебо. В табл. 4А отражены 6 клинических исследований (1645 детей), в которых непосредственно сравнивалась крем пимекролимуса и плацебо. 1% крем пимекролимуса был значительно более эффективен, чем плацебо (ОШ 3,21; 95% ДИ: 2,48–4,14). В 4 из этих исследований указывалось, что

статистически значимое различие эффективности в пользу пимекролимуса по сравнению с плацебо сохраняется через 6 нед (ОШ 2,80; 95% ДИ: 2,11–3,73) [42, 46, 50]. В другом исследовании (195 младенцев) была обнаружена значимая разница в долях пациентов, у которых через 4 нед IGA была  $\leq 1$  (ОШ 9,69; 95% ДИ: 4,12–22,83)

**Таблица 4.** Сравнение по критерию PGE  $\geq 90\%$  или IGA  $\leq 1$  в РКИ между кремом пимекролимуса и контрольными группами

Исследование или подкатегория	Пимекролимус n/N	Плацебо n/N	Доля от общего количества (%)	ОШ (фиксированное) 95% ДИ
<b>01. 1% крем пимекролимуса у детей и младенцев в сравнении с плацебо через 1 нед</b>				
Siegfried, 2006	34/181	7/91	10,34	2,78 (1,18; 6,54)
Промежуточный итог (95% ДИ)	181	91	10,34	2,78 (1,18; 6,54)
Общее количество нежелательных явлений: 34 (пимекролимус), 7 (плацебо) Оценка гетерогенности: не применимо Оценка общей эффективности: Z = 2,34 (p = 0,02)				
<b>02. 1% крем пимекролимуса у младенцев в сравнении с плацебо через 4 нед</b>				
Breuer, 2004	69/129	7/66	5,89	9,69 (4,12; 22,83)
Промежуточный итог (95% ДИ)	129	66	5,89	9,69 (4,12; 22,83)
Общее количество нежелательных явлений: 69 (пимекролимус), 7 (плацебо) Оценка гетерогенности: не применимо Оценка общей эффективности: Z = 5,20 (p < 0,00001)				
<b>03. 1% крем пимекролимуса у детей и младенцев в сравнении с плацебо через 6 нед</b>				
Eichenfield, 2002	93/267	25/136	29,49	2,37 (1,44; 3,92)
Ho, 2003	67/123	15/63	12,34	3,83 (1,94; 7,56)
Eichenfield, 2005 (1)	95/211	26/110	25,67	2,65 (1,58; 4,44)
Eichenfield, 2005 (2)	65/179	14/89	16,27	3,05 (1,60; 5,83)
Промежуточный итог (95% ДИ)	780	398	83,78	2,80 (2,11; 3,73)
Общее количество нежелательных явлений: 320 (пимекролимус), 80 (плацебо) Оценка гетерогенности: $\chi^2 = 1,35$ , число степеней свободы = 3 (p = 0,72), I <sup>2</sup> = 0% Оценка общей эффективности: Z = 7,08 (p < 0,00001)				
Итого (95% ДИ)	555	353	100,00	3,21 (2,48; 4,14)
Итоговое количество нежелательных явлений: 423 (пимекролимус), 94 (плацебо) Оценка гетерогенности: $\chi^2 = 8,71$ , число степеней свободы = 5 (p = 0,12), I <sup>2</sup> = 42,6% Оценка общей эффективности: Z = 8,92 (p < 0,00001)				

#### 4Б

Исследование или подкатегория	Пимекролимус n/N	ТГКС n/N	Доля от общего количества (%)	ОШ (фиксированное) 95% ДИ
<b>01. 1% крем пимекролимуса в сравнении с глюкокортикостероидами через 6 мес</b>				
Karr, 2002	108/204	17/46	17,29	1,92 (0,99; 3,71)
Wahn, 2002	289/474	120/237	82,71	1,52 (1,11; 2,09)
Промежуточный итог (95% ДИ)	678	283	100,00	1,59 (1,20; 2,11)
Общее количество нежелательных явлений: 397 (пимекролимус), 137 (ТГКС) Оценка гетерогенности: $\chi^2 = 0,39$ , число степеней свободы = 1 (p = 0,53), I <sup>2</sup> = 0% Оценка общей эффективности: Z = 3,21 (p = 0,001)				
<b>02. 1% крем пимекролимуса в сравнении с глюкокортикостероидами через 12 мес</b>				
Karr, 2002	110/204	22/46	21,96	1,28 (0,67; 2,42)
Wahn, 2002	162/474	67/237	78,04	1,32 (0,94; 1,85)
Промежуточный итог (95% ДИ)	678	283	100,00	1,31 (0,97; 1,77)
Общее количество нежелательных явлений: 272 (пимекролимус), 89 (ТГКС) Оценка гетерогенности: $\chi^2 = 0,01$ , число степеней свободы = 1 (p = 0,93), I <sup>2</sup> = 0% Оценка общей эффективности: Z = 1,75 (p = 0,08)				

[47]. В последних проведенных плацебоконтролируемых исследованиях (272 ребенка) была обнаружена статистически значимая разница в долях пациентов, у которых через 1 нед IGA была  $\leq 1$  (ОШ 2,78; 95% ДИ: 1,18–6,54), при этом при использовании крема пимекролимуса обострения АТД через 6 мес наблюдались у значительно меньшего количества детей (51,9%) [51]. В 5 публикациях сообщается, что улучшение по сравнению с исходным уровнем (оцениваемое на основании уменьшения индекса EASI) было значительно более выраженным в группах, получавших лечение 1% кремом пимекролимуса, чем при использовании плацебо ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 3) [42, 46, 48, 50, 51].

Младенцы ( $n = 196$ ), страдающие атопическим дерматитом легкого, среднетяжелого и тяжелого течения, были случайным образом распределены в 2 группы в соотношении 2:1, после чего в двойном слепом формате получали либо 1% крем пимекролимуса, либо соответствующую ему инертную мазевую основу дважды в день в течение 4 нед. Вслед за этим лечение пациентов продолжалось в течение 12 нед в открытом формате, а потом следовал 4-недельный период наблюдения, во время которого лечения не проводилось. Качество жизни родителей пациентов оценивалось на исходном уровне и по завершении двойной слепой фазы при помощи опросника QoL для родителей детей с АТД; соответственно, представленные здесь данные относятся только к первой 4-недельной фазе лечения. Через 4 нед лечения в двойном слепом формате снижение индекса распространенности и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем составило 71,5% при использовании 1% крема пимекролимуса в сравнении с 19,4% при использовании плацебо. Развитие клинического эффекта сопровожда-

лось изменением средних значений пяти показателей опросника при использовании 1% крема пимекролимуса и плацебо, соответственно: психосоматическое благополучие: 14,6 и 6,2%; влияние на социальную сферу жизни: 6,7 и 2,3%; уверенность в проводимом лечении: 10,0 и 3,7%; самообладание: 16,1 и 6,5%; правильное отношение к болезни: 19,6 и 7,0%. Анализ различий зависимых переменных в сравнении с исходным уровнем и ковариантным исходным значением показал, что для всех пяти параметров опросника значение  $p$  составило 0,05 даже несмотря на очень небольшую продолжительность исследования. На основании этих данных было сделано заключение, что улучшение, достигаемое при лечении атопического дерматита у младенцев 1% кремом пимекролимуса, оказывает значительное положительное влияние на качество жизни их родителей [49].

*1% крем пимекролимуса в сравнении с сильным (для туловища) и слабым (для лица) глюкокортикостероидами.* В табл. 4Б приводятся данные 2 клинических исследований (711 детей в возрасте 2–17 лет и 250 младенцев в возрасте 3–23 мес), в рамках которых проводилось сравнение эффективности 1% крема пимекролимуса и комбинированной схемы лечения. Последняя включала использование 0,1% триамцинолона ацетонида (наносимого на туловище и конечности) и 1% гидрокортизона ацетата (наносимого на лицо, шею и складки). 1% крем пимекролимуса статистически значимо не превосходил по эффективности 1% гидрокортизона ацетат, исходя из доли пациентов, у которых через 6 и 12 мес IGA была  $\leq 1$ . Соответствующие ОШ составили 1,59 (95% ДИ: 1,20–2,11) и 1,31 (95% ДИ: 0,97–1,77) [44, 45].

*1% крем пимекролимуса в сравнении с 0,03% или 0,1% мазью такролимуса.* В табл. 5 отражено одно клини-

**Таблица 5.** Сравнение по критерию PGE  $\geq 90\%$  или IGA  $\leq 1$  в РКИ между мазью такролимуса и кремом пимекролимуса

Исследование или подкатегория	Такролимус n/N	Пимекролимус n/N	Доля от общего кол-ва (%)	ОШ (фиксированное) 95% ДИ
<b>01. Мазь такролимуса 0,03% в сравнении с 1% кремом пимекролимуса через 4 нед</b>				
Paller, 2005	97/208	88/217	64,39	1,28 (0,87; 1,88)
Промежуточный итог (95% ДИ)	208	217	64,39	1,28 (0,87; 1,88)
Общее количество нежелательных явлений: 97 (такролимус), 88 (пимекролимус) Оценка гетерогенности: не применимо Оценка общей эффективности: $Z = 1,26$ ( $p = 0,21$ )				
<b>02. Мазь такролимуса 0,03% в сравнении с 1% кремом пимекролимуса через 6 нед</b>				
Kempers, 2004	42/70	30/71	16,69	2,05 (1,05; 4,01)
Промежуточный итог (95% ДИ)	70	71	16,69	2,05 (1,05; 4,01)
Общее количество нежелательных явлений: 42 (такролимус), 30 (пимекролимус) Оценка гетерогенности: не применимо Оценка общей эффективности: $Z = 2,10$ ( $p = 0,04$ )				
<b>03. Мазь такролимуса 0,1% в сравнении с 1% кремом пимекролимуса через 4 нед</b>				
Paller, 2005	36/112	20/113	18,92	2,20 (1,18; 4,12)
Промежуточный итог (95% ДИ)	112	113	18,92	2,20 (1,18; 4,12)
Общее количество нежелательных явлений: 36 (такролимус), 20 (пимекролимус) Оценка гетерогенности: не применимо Оценка общей эффективности: $Z = 2,48$ ( $p = 0,01$ )				
Итого (95% ДИ)	390	401	100,00	1,58 (1,18; 2,12)
Итоговое количество нежелательных явлений: 175 (такролимус), 138 (пимекролимус) Оценка гетерогенности: $\chi^2 = 2,81$ , число степеней свободы = 2 ( $p = 0,12$ ), $I^2 = 28,8\%$ Оценка общей эффективности: $Z = 3,08$ ( $p = 0,002$ )				

ческое исследование, в котором сравнивались 0,03% мазь такролимуса и 1% крем пимекролимуса (425 детей с АтД легкого течения); статистически значимой разницы в долях пациентов, у которых через 4 нед IGA была  $\leq 1$ , не обнаружено (ОШ 1,28; 95% ДИ: 0,78–1,88) [39]. В другом исследовании, сравнивавшем эффективность 0,03% мази такролимуса и 1% крема пимекролимуса (141 ребенок с АтД средней тяжести), была выявлена статистически значимая разница в долях пациентов, у которых через 6 нед IGA была  $\leq 1$  (ОШ 2,05; 95% ДИ: 1,05–4,01) [36]. Последнее исследование, в рамках которого сравнивалась эффективность 0,03% мази такролимуса и 1% крема пимекролимуса (225 с АтД среднетяжелого и тяжелого течения), также выявило статистически значимую разницу в долях пациентов, у которых через 6 нед IGA была  $\leq 1$  (ОШ 2,20; 95% ДИ: 1,18–4,12) [39]. В одной публи-

кации указывалось, что улучшение по сравнению с исходным уровнем (оцениваемое на основании уменьшения индекса EASI) было значительно более выраженным в группе, получавшей лечение мазью такролимуса, чем при использовании 1% крема пимекролимуса ( $p = 0,04$ ) (см. табл. 3) [39].

#### Безопасность

Данные по безопасности обобщены в табл. 6, при этом частота типичных нежелательных явлений приводится в том виде, в каком была представлена в первоисточниках. Частота нежелательных явлений при использовании 0,03% мази такролимуса составила 15–84%; 29 пациентов в 8 отдельных исследованиях прекратили лечение из-за нежелательных явлений (31,33–39,41). Частота нежелательных явлений при использовании 0,1% мази

**Таблица 6.** Нежелательные явления и выбывание пациентов из РКИ

Исследование	Лечение	НЯ/% (n/N)	Выбывание из исследования		
			НЯ	НЭ	Иное
Boguniewicz, 1998 [31]	0,03% такролимус	49 (21/43)	0	1	1
	0,1% такролимус	33 (16/49)	1	0	4
	плацебо	27 (12/44)	2	4	1
Paller, 2001 [33]	0,03% такролимус	/	6	4	13
	0,1% такролимус	/	3	5	9
	плацебо	/	9	46	10
Liu, 2005 [37]	0,03% такролимус	33 (23/70)	7 <sup>a</sup>	–	–
	плацебо	38 (26/69)	6 <sup>a</sup>	–	–
Schachner, 2005 [38]	0,03% такролимус	37 (58/158)	7	4	18
	плацебо	45 (72/159)	12	20	29
Reitamo, 2002 [34]	0,03% такролимус	43 (81/189)	3	0	0
	0,1% такролимус	39 (72/186)	3	0	0
	1% гидрокортизона ацетат	21 (39/185)	4	0	0
Reitamo, 2004 [35]	0,03% такролимус	73 (153/210)	8	4	9
	1% гидрокортизона ацетат	52 (107/207)	6	17	18
Kempers, 2004 [36]	0,03% такролимус	84 (59/70)	1	0	2
	1% пимекролимус	86 (61/71)	5	3	5
Paller, 2005 [39]	0,03% такролимус	15 (32/208)	0	4	43
	1% пимекролимус	17 (36/217)	10	13	33
Paller, 2005 [39]	0,1% такролимус	13 (14/112)	4	6	26
	1% пимекролимус	20 (23/113)	5	11	27
Bieber, 2007 [41]	0,03% такролимус	17 (23/136)	4	0	2
	0,1% метилпреднизолона ацепонат	12 (16/129)	0	0	2
Wahn, 2002 [44]	1% пимекролимус через 6 мес	25 (117/474)	/	42	72
	через 12 мес	8 (39/474)	/	59	91
	ТГКС через 6 мес	19 (44/237)	/	65	49
	через 12 мес	5 (12/237)	/	72	50
Kapp, 2002 [45]	1% пимекролимус через 6 мес	/	/	19	13
	через 12 мес	–	–	21	29
	ТГКС через 6 мес	/	/	14	2
	через 12 мес	–	–	15	3

Таблица 6. Продолжение

Eichenfield, 2002 [42]	1% пимекролимус	44 (117/267)	5	7	18
	плацебо	43 (58/136)	4	21	9
Ho, 2003 [46]	1% пимекролимус	75 (92/123)	/	8	6
	плацебо	65 (41/63)	/	26	4
Breuer, 2004 [47] и Kaufmann, 2004 [48]	1% пимекролимус	64 (83/130)	2	5	6
	плацебо	61 (40/66)	1	23	1
Eichenfield, 2005 [50]	1% пимекролимус	9 (19/211) белых	0	0	0
		6 (10/179) не белых	–	–	–
	плацебо	9 (10/110) белых	0	0	0
		10 (9/89) не белых	–	–	–
Siegfried, 2006 [51]	1% пимекролимус	10 (18/183)	0	7	28
	плацебо	2 (2/92)	0	13	13

Примечание. <sup>a</sup> — причина не описана; НЯ — нежелательное явление; НЭ — лечение не эффективно; / — данные не приведены.

такролимуса составила 13–39%; 11 пациентов в 4 отдельных исследованиях прекратили лечение [31, 33, 34, 39]. Частота нежелательных явлений при использовании 1% крема пимекролимуса составила 5–86%; 27 пациентов в 7 отдельных исследованиях прекратили лечение из-за нежелательных явлений [36, 39, 42, 47, 48, 50, 51]. К числу наиболее типичных нежелательных явлений относились жжение и зуд.

### Обсуждение

В 4 более ранних обзорах (11,58–60), охватывавших РКИ, проведенные в период с 1998 по 2004 гг., не делалось различий между взрослой и детской популяциями пациентов при сводном анализе. Однако, мощность данных исследований была недостаточна, чтобы установить статистическое различие по критериям эффективности и безопасности в педиатрической группе пациентов. Насколько нам известно, на текущий момент представленное нами исследование является всеобъемлющим и основывающимся на принципах доказательной медицины обзором, посвященным наружному применению такролимуса и пимекролимуса для лечения атопического дерматита у детей. Он включает данные 9 РКИ (8 публикаций) по 2056 педиатрическим пациентам в возрасте от 2 до 17 лет, получавшим лечение такролимусом, и данные 10 РКИ (9 публикаций) по 2169 педиатрическим пациентам в возрасте от 3 мес до 17 лет, получавшим лечение пимекролимусом. В целом, показатель PGE  $\geq$  90% или IGA  $\leq$  1 был достигнут существенно большим числом пациентов, которые получали лечение 0,03 или 0,1% мазью такролимуса, чем пациентов из контрольных групп, получавших плацебо (ОШ 4,56; 95% ДИ: 2,80–7,44), 1% гидрокортизона ацетат (ОШ 3,92; 95% ДИ: 2,96–5,20) и 1% пимекролимус (ОШ 1,58; 95% ДИ: 1,18–2,12), при этом указанные различия были статистически значимы. Различия эффективности между мазями такролимуса с концентрацией активного вещества 0,03 и 0,1% по критериям PGE  $\geq$  90% или IGA  $\leq$  1 статистически значимым не было (ОШ 0,90; 95% ДИ: 0,55–1,48). В целом, применение мази такролимуса или крема пимекролимуса приводило к значительно более выраженному снижению индекса EASI, чем использование плацебо и 1% гидрокортизона ацетата ( $p < 0,001$ ). Только в одном клиническом исследовании сравнива-

лись 0,1% мазь такролимуса и 1% крем пимекролимуса, при этом было продемонстрировано значительное преимущество такролимуса ( $p = 0,04$ ). Частота нежелательных явлений при использовании мази такролимуса или крема пимекролимуса была сравнимой с плацебо. Основными нежелательными явлениями были жжение и зуд. Клинических данных по использованию мази такролимуса у младенцев обнаружить не удалось.

АтД обычно наблюдается у младенцев и у детей. У данной категории пациентов манифестация заболевания имеет место чаще, а клинические симптомы более выражены, чем у взрослых пациентов. В связи с этим клинические данные по детской и взрослой стадии АтД могут иметь некоторую гетерогенность. Чтобы избежать систематической ошибки, мы собирали данные только по педиатрической категории пациентов, осуществив при этом широкомасштабный поиск, чем был в предшествующих исследованиях (11,57–59). В итоге было отобрано 18 РКИ, проведенных в период с 1998 по 2006 гг., осуществлен сводный анализ и получен вышеизложенный результат. Эффективность мазей такролимуса 0,03 и 0,1% сопоставима друг с другом. Мазь такролимуса (0,03 и 0,1%) превосходила по эффективности 1% гидрокортизона ацетат и 1% пимекролимус, в то время как пимекролимус был более эффективен, чем 0,1% триамцинолона ацетонид (наносившийся на кожу туловища и конечностей) и 1% гидрокортизона ацетат (наносившийся на кожу лица, шеи и складок).

Включенные в анализ РКИ (19) были высокого качества, но все спонсировались компаниями Фуджисава и Новартис, в связи с чем существует вероятность завышения результатов в первоисточниках, что, в свою очередь, может внести погрешность в данные анализа, приводимые в этом систематическом обзоре. По этой причине вышеизложенные результаты следует использовать как практическое руководство только в привязке к личному врачебному опыту специалиста и конкретным клиническим случаям, тщательно их обдумывая. В будущем эти результаты должны быть подтверждены в более масштабных клинических исследованиях.

**Конфликт интересов.** Авторы данного мета-анализа действовали автономно и декларируют отсутствие конфликта интересов с компаниями Фуджисава и Новартис.