

К.Е. Эфендиева, Ю.Г. Левина, Л.С. Намазова-Баранова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность и безопасность 1% крема пимекролимуса у детей с атопическим дерматитом

Контактная информация:

Эфендиева Камилла Евгеньевна, кандидат медицинских наук, врач-аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями НИИ ПП и ВЛ НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел. 8 (499) 134-03-92

Статья поступила: 17.12.2008 г., принята к печати 14.01.2009 г.

В статье приводятся результаты открытого наблюдательного неконтролируемого многоцентрового постмаркетингового исследования по изучению эффективности и безопасности 1% крема пимекролимуса у детей старше 3 мес с атопическим дерматитом. Продемонстрирована высокая эффективность и хорошая переносимость 1% крема пимекролимуса у детей с легким и умеренным атопическим дерматитом.

Ключевые слова: атопический дерматит, пимекролимус, дети.

Атопический дерматит (АтД) представляет собой хроническое аллергическое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся зудом, возрастной морфологией высыпаний и стадийностью. АтД в типичных случаях начинается в раннем возрасте, может продолжаться или рецидивировать в зрелом возрасте, значительно нарушает качество жизни больного и членов его семьи [1]. И хотя в патологический процесс может быть вовлечена вся поверхность тела, наиболее часто поражаются лицо, локтевые сгибы, подколенные ямки, запястья и руки. Пораженные участки кожи в зависимости от места локализации часто требуют различного терапевтического подхода, что обусловлено их морфофункциональными особенностями.

Наружная терапия является обязательной и важной частью комплексного лечения АтД. Она должна проводиться дифференцированно с учетом патологических изменений кожи. Целью наружной терапии АтД является не только купирование воспаления и зуда, но восстановление водно-липидного слоя и барьерной функции кожи, а также обеспечение правильного и ежедневного ухода за кожей [1].

Эффективность местных глюкокортикостероидов для лечения обострений атопического дерматита доказана многолетней практикой и многочисленными контролируруемыми исследованиями [2]. Однако, риск развития местных побочных эффектов терапии местными глюкокортикостероидами (стрии, атрофия кожи,

K.E. Efendiyeva, Yu.G. Levina, L.S. Namazova-Baranova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Effectiveness and safety of 1% pimecrolimus cream as applied in children with atopic dermatitis

The article highlights the findings of the open surveying uncontrolled multicentric postmarketing research to study the effectiveness and safety of 1% pimecrolimus cream as applied among children aged over 3 months, suffering from atopic dermatitis. The authors showed high effectiveness and good tolerance of 1% pimecrolimus cream among children with minor and mild atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, pimecrolimus, children.

телеангиоэктазии), особенно на чувствительных участках кожи (лицо, шея, складки), ограничивает возможность их длительного применения при АтД [1].

Элидел (пимекролимус) 1% крем представляет собой нестероидный ингибитор синтеза воспалительных цитокинов, предназначенный для лечения атопического дерматита. Он является производным макролактама аскомицина, обладает высокой противовоспалительной активностью, доказанной на преклинических моделях и в клинической практике у больных АтД, благоприятной топической переносимостью и минимальным уровнем системной абсорбции [3–5].

Клинические исследования показали, что системная абсорбция препарата пимекролимус 1% крем после местного применения была низкой или незначительной даже у пациентов, наносивших препарат на большую площадь пораженной кожи (вплоть до 92% всего тела). Эти данные наблюдались независимо от возраста пациентов и длительности лечения. Кроме того, в клинических исследованиях по изучению безопасности, пимекролимус 1% крем, в отличие от топических кортикостероидов, не вызывал атрофии кожи [6].

В настоящее время недостаточно информации, касающейся оптимального алгоритма лечения препаратом пимекролимус 1% крем АтД на чувствительных участках тела.

В 2008 г. было проведено проспективное наблюдательное неконтролируемое многоцентровое постмаркетинговое исследование по изучению эффективности, безопасности и переносимости пимекролимуса 1% крема у детей старше 3 мес жизни с легким и умеренным атопическим дерматитом на чувствительных участках кожи.

Согласно требованиям, предъявляемым к наблюдательным исследованиям, назначение лекарственной терапии осуществлялось строго в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению, только по зарегистрированным показаниям к примене-

нию и в соответствии с принятой клинической практикой. Наблюдательное исследование не предполагало проведение дополнительных диагностических процедур (за исключением используемых в обычной клинической практике). Интервалы визитов пациента к врачу не были фиксированными, но были выдержаны с учетом принятой клинической практики у данной категории пациентов. Продолжительность наблюдения составляла ориентировочно 6 нед и включала 3 визита: исходно, через 1 нед, через 6 нед лечения.

В наблюдение было включено 502 ребенка от 3-х мес до 17 лет с легким и умеренным атопическим дерматитом, которым была назначена терапия Элиделом (пимекролимусом) 1% кремом. Демографические характеристики включенных в исследование 502 пациентов представлены в табл. 1.

В исследовании были оценены следующие показатели эффективности и переносимости:

- эффективность пимекролимуса 1% крема у пациентов старше 3 мес с легким и умеренным атопическим дерматитом, используя Глобальную оценку исследователя (ГОИ);
- количество дней, когда применялись топические кортикостероиды;
- приверженность проводимому лечению пимекролимусом 1% кремом;
- оценка безопасности 1% крема пимекролимус при терапии атопического дерматита легкой и средней степени тяжести у детей старше 3 мес.

В оценку безопасности включались пациенты, которые хотя бы один раз использовали пимекролимус 1% крем в течение периода наблюдения. Оценка безопасности выполнялась на основании регистрации нежелательных явлений (с учетом тяжести, принятых мер, результата, взаимосвязи с приемом препарата) и числа случаев преждевременного завершения исследования из-за нежелательных явлений.

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов

Параметр / Возраст	Дети < 17 лет
Число пациентов,	502
Возраст, лет	3,4 ± 3,96 (0,17–16,7)
Средняя длительность АтД, месяцев	28,2 ± 42,3 (0–200)
Наличие АтД в семейном анамнезе	296 (59%)
Пол, муж/жен	288 (57,4%) / 214 (42,6%)
Тяжесть АтД, легкий/умеренный	241 (48%) / 261 (52%)
Аллергический ринит	114 (22,7%)
Бронхиальная астма	50 (10%)
Локализация:	
• голова и шея	121 (24,1%)
• голова и шея, туловище	55 (11%)
• голова и шея, верхние конечности/голова и шея, нижние конечности	90 (17,9%)
• голова и шея, туловище, верхние конечности	51 (10,2%)
• голова и шея, туловище, нижние конечности	24 (4,8%)
• голова и шея, верхние и нижние конечности	22 (4,4%)
• голова и шея, верхние и нижние конечности, туловище	84 (16,7%)
	55 (11%)

Таблица 2. Общая ГОИ для всего тела (включая чувствительные участки кожи) и отдельно ГОИ для чувствительных участков кожи (лицо, шея, складки кожи)

Количество баллов	Определение
0 – чистая кожа	Нет признаков воспаления
1 – почти чистая кожа	Едва определяемая эритема, едва определяемые признаки инфильтрации / образования папул
2 – легкий АтД	Слабая эритема, слабая инфильтрация / слабо выраженные папулы
3 – умеренный АтД	Умеренная эритема, умеренная инфильтрация / умеренно выраженные папулы
4 – тяжелый АтД	Сильная эритема, тяжелая инфильтрация / сильно выраженные папулы
5 – очень тяжелый АтД	Сильная эритема, тяжелая инфильтрация / сильно выраженные папулы с выделениями / образование корочек

Таблица 3. Оценка тяжести зуда

Количество баллов	Описание
0 – нет зуда	Нет зуда / расчесов
1 – слабый зуд	Единичные расчесы, слабый зуд
2 – умеренный зуд	Постоянный или интермиттирующий зуд / расчесы, которые не мешают пациенту спать
3 – тяжелый зуд	Тяжелый беспокоящий зуд / расчесы, не дающие пациенту нормально спать

Таблица 4. Субъективная оценка пациента и исследователя

Количество баллов	Оценка улучшения
1	Неудовлетворительно
2	Удовлетворительно
3	Хорошо
4	Очень хорошо

Для оценки эффективности на каждом визите использовались:

- ГОИ для всего тела, включая лицо, шею, складки кожи (табл. 2);
- ГОИ для чувствительных участков кожи — лицо, шея, складки кожи (табл. 2);
- оценка тяжести зуда;
- субъективная оценка эффективности терапии исследователем;
- субъективная оценка эффективности терапии пациентом;
- приверженность лечению через 6 нед.

Тяжесть зуда оценивалась по 4-балльной шкале (табл. 3) самим пациентом или родственником. Для оценки тяжести зуда определялась общая интенсивность зуда/расчесываний за последние 24 ч перед осмотром.

Сам пациент (или его/ее родители, законные опекуны, ухаживающие лица) и исследователь проводили оценку тяжести болезни по 4-балльной шкале на заключительном визите (табл. 4). Оценивалась успешность проводи-

мой терапии — насколько хорошо купировались симптомы болезни за последние 7 дней непосредственно перед проведением оценки.

Для оценки переносимости и безопасности препарата проводились регистрация всех нежелательных явлений за время исследования и оценка переносимости проводимой терапии.

Анализ безопасности (нежелательные явления, серьезные нежелательные явления) был проведен у всех 502 детей, находящихся под наблюдением и получавших исследуемый препарат. Из анализа эффективности были исключены 24 пациента, не соответствующие критериям включения: у них исходные значения ГОИ на чувствительных участках кожи были «1 = почти чистая кожа». Таким образом, в анализ эффективности было включено 478 пациентов. В сравнение показателей эффективности между 1 и 3 визитами включались пациенты, завершившие исследование и предоставившие соответствующие оценки по визитам.

Из 502 включенных в исследование пациентов 5 пациентов завершили исследование досрочно. Один пациент выбыл на визите 2 в связи с развитием нежелательных явлений, 4 пациента выбыли на 3-м визите: 1 больной прервал участие в исследовании после значительного облегчения симптомов АтД, 3 пациента были «потеряны» для дальнейшего наблюдения (у двух из них ко второму визиту отсутствовали проявления АтД). В исследовании не было зарегистрировано выбывания из-за недостаточного терапевтического эффекта. Все пациенты применяли пимекролимус 1% крем при наличии показаний дважды в день, нанося его тонким слоем и мягко втирая его в пораженные участки.

По протоколу исследования пимекролимус 1% крем можно было применять постоянно, пока существовали симптомы АД. Аппликации возобновлялись при появлении симптомов обострения, чтобы предотвратить развитие тяжелого обострения. Пациенты могли возобновлять аппликации пимекролимуса 1% крем самостоятельно, не посещая исследователей, за исключением тех случаев, когда визит был необходим по показаниям или наступала дата запланированного визита. При развитии тяжелого обострения пациенты могли применять топические глюкокортикостероиды для купирования обострения. Во время исходного визита до начала исследования доктор вместе с пациентом решал, какой стероид будет использоваться в случае обострения и как долго. Если потребность в использовании стероида превышала этот заранее оговоренный срок, пациент связывался с исследователем для получения дальнейших инструкций. После купирования тяжелого обострения топическими глюкокортикостероидами пациенты продолжали использовать пимекролимус 1% крем до полного разрешения симптомов. Всю сопутствующую терапию записывали в Индивидуальную регистрационную карту (ИРК). В большинстве случаев пимекролимус 1% крем необходимо было наносить первым, до нанесения увлажняющих средств. Однако после купания в ванне или душе можно было наносить увлажняющие вещества первыми, до аппликации пимекролимуса 1% крема.

В табл. 5 представлен режим применения пациентами глюкокортикостероидов (число и доля пациентов, длительность терапии) в ходе исследования.

Анализ показателей эффективности и субъективных оценок пациента и исследователя. В сводных рис. 1–3 представлены распределения значений ГОИ, ГОИ для чувствительных участков кожи и оценки тяжести зуда для всех пациентов, включенных в анализ эффективности. Кроме того, на основе значений ГОИ для чувствительных участков кожи была сформирована переменная ответа на проводимую терапию — значение ГОИ на чувствительных участках кожи, равное 0 или 1. Показатели эффективности (ГОИ, ГОИ для чувствительных участков кожи, оценки тяжести зуда) оценивались на каждом визите. В статистическом анализе эти переменные эффективности рассматривались и как количественные переменные, и как качественные (категоризированные) с числом градаций > 2. В случае рассмотрения этих показателей как качественных, их частотные распределения были табулированы. В случае

Таблица 5. Режим применения пациентами кортикостероидов в ходе исследования для всех пациентов, включенных в анализ эффективности

Параметр / Возраст	Дети < 17 лет
Число пациентов, N	478
Получение кортикостероидов:	60 (12,6%)
Длительность терапии кортикостероидами, дней	5,6 ± 3,4 (2–16)

Рис. 1. Распределение значений ГОИ по визитам для всех пациентов

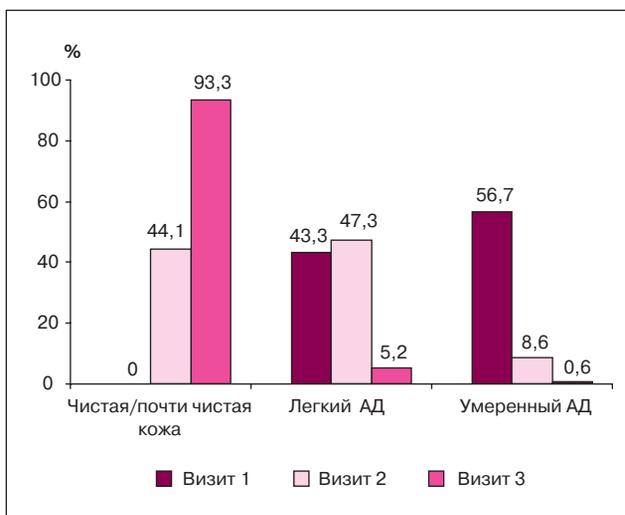


Рис. 2. Распределение значений ГОИ для чувствительных участков по визитам для всех пациентов

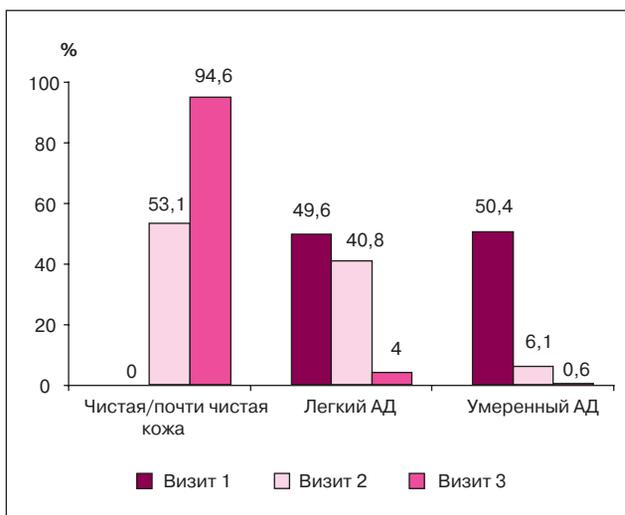
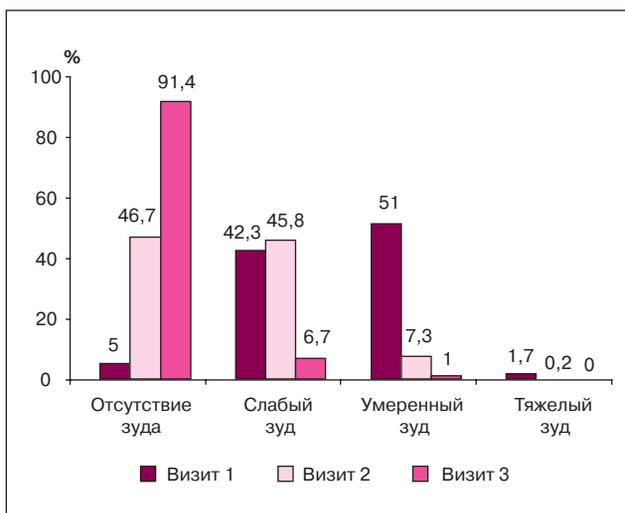


Рис. 3. Распределение значений оценки тяжести зуда по визитам для всех пациентов



их оценки как количественных показателей, критерий Колмогорова — Смирнова показал, что их распределение статистически значимо отличается от нормального ($p < 0,01$). Для сравнения изменений этих количественных показателей эффективности до начала исследования и после лечения пимекролимусом 1% кремом (между визитами 1 и 3), а также между визитами 1 и 2, использовался непараметрический аналог парного критерия Стьюдента — критерий знаковых рангов Уилкоксона. Во всех сравнениях было продемонстрировано статистически значимое изменение показателей (снижение тяжести) в ходе терапии ($p < 0,001$).

По данным ГОИ для всего тела (включая лицо, шею, складки кожи) (рис. 1) на первом визите у 56,7% пациентов отмечались умеренный атопический дерматит, у 43,3% — легкий АТД. Уже через 1 нед от начала терапии (визит 2) отмечалось достоверное уменьшение выраженности симптомов АТД — у 4,6% пациентов кожные покровы очистились, у 39,5% — отмечалась почти чистая кожа, у 47,3% — легкие проявления АТД, только у 8,6% сохранялись умеренные проявления АТД. К 3 визиту (через 6 нед) у 58,8% пациентов отмечалась чистая кожа, 34,5% имели почти чистую кожу, у 5,2% отмечались легкие проявления АТД и у 3 пациентов (0,6%) — умеренные.

По данным ГОИ для чувствительных участков кожи (лицо, шея, складки кожи) (рис. 2) исходно у 49,6% детей был диагностирован легкий АТД, у 50,4% — умеренный АТД. На втором визите чистую кожу имели 9% пациентов, почти чистую кожу — 44,1%, легкий АТД был отмечен у 40,8% пациентов, умеренный АТД у 6,1%. К 3 визиту у большинства пациентов (68,2%) отмечались чистые кожные покровы, у 26,4% — почти чистая кожа, только 4% детей имели легкие проявления АТД, и у 3 пациентов (0,6%) сохранялся умеренный АТД.

Уже через 1 нед терапии пимекролимусом 1% кремом отмечалось достоверное снижение выраженности зуда, а через 6 нед от начала терапии у 91,4% пациентов зуд отсутствовал (рис. 3).

При субъективной оценке успешности проводимой терапии в конце периода наблюдения более половины пациентов и исследователей оценили эффективность, переносимость и приверженность терапии пимекролимусом 1% кремом как очень хорошую (рис. 4, 5).

Анализ нежелательных явлений

Нежелательным явлением называется любой неблагоприятный симптом или болезнь, которые проявляются после включения пациента в исследование, т.е. после назначения препарата. Информация обо всех нежелательных явлениях фиксировалась в ИРК. Для каждого нежелательного явления была указана степень его тяжести/интенсивности (слабая, умеренная, тяжелая) и предпринятые для его коррекции действия. Информация обо всех серьезных нежелательных явлениях регистрировалась в ИРК и в форме «Сообщение о серьезном нежелательном явлении».

В исследовании нежелательные явления были зарегистрированы у 22 детей. Среди наблюдавшихся нежелательных явлений наиболее часто отмечались острые

Рис. 4. Распределение оценок терапии пациентом

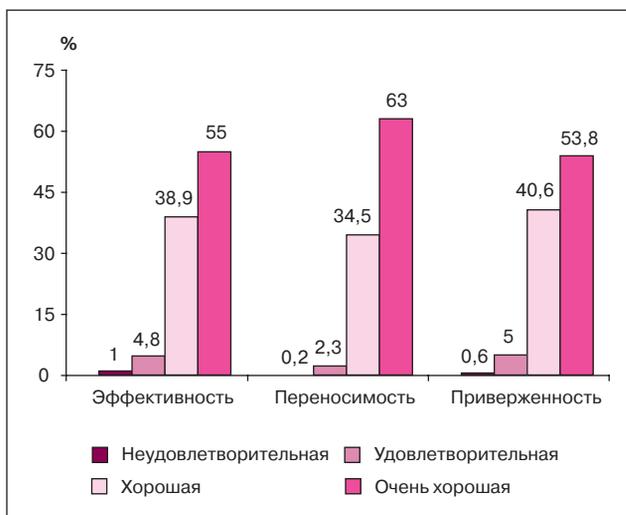


Рис. 5. Распределение оценок терапии исследователем

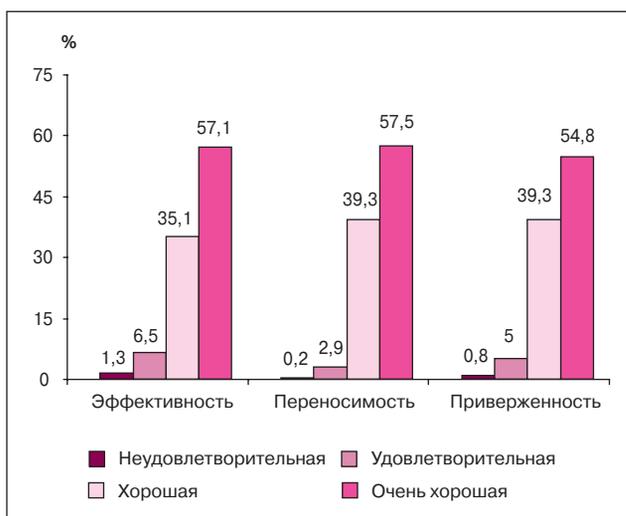


Таблица 6. Частотное распределение нежелательных явлений, вероятно относящихся к препарату исследования

Нежелательные явления	Частота
Жжение в области нанесения препарата	1
Зуд в месте нанесения	1
Покраснение кожи в месте нанесения	2
Чувство тепла в месте нанесения	1
Всего	5

респираторные инфекции (ОРИ), острый бронхит, жжение и зуд в области нанесения препарата (табл. 6). Средняя длительность зарегистрированных нежелательных явлений была оценена как $6,5 \pm 3,6$ (от 1 до 16) дней.

Только один пациент досрочно завершил исследование из-за возникновения нежелательных явлений (эрите-

ма, гиперемия до мокнутия); исследователь отметил, что в данном случае связь с препаратом исследования маловероятна. Ни одно из зарегистрированных нежелательных явлений не считалось серьезным. Только 5 из них были расценены как «вероятно связанные» с препаратом исследования.

Не потребовалось никаких действий в связи с нежелательными явлениями, вероятно относящимися к препарату исследования, т.к. все они разрешились в период наблюдения самостоятельно. Их длительность была в среднем $4,4 \pm 3,65$ (от 1 до 10) дней. Возраст пациентов, у которых были зарегистрированы нежелательные явления, вероятно относящиеся к исследуемому препарату, был 0,4, 0,5, 0,8, 0,9 и 3,2 года.

Таким образом, в течение 6-недельного периода наблюдения снижение тяжести симптомов атопического дерматита было зарегистрировано у большинства пациентов, особенно значительное улучшение отмечалось на чувствительных участках кожи.

В этом наблюдательном многоцентровом исследовании терапия Элиделом (пимекролимусом) 1% кремом у детей в возрасте 3-х мес и старше с легким и умеренным атопическим дерматитом продемонстрировала быстро проявляющуюся высокую эффективность и хорошую переносимость.

Список врачей, участвовавших в исследовании

Абрамочкина Т.А. (Самара), Азовцева И.А. (Н. Новгород), Альтерман А.Б. (Н. Новгород), Ан М.В. (Мос-

ковская область), Андриенко Я.С. (Хабаровск), Ашкрумова Э.Э. (Санкт-Петербург), Баранова Н.Г. (Московская область), Беляева О.Ю. (Барнаул), Борисова Т.В. (Москва), Босенко Ю.А. (Москва), Бухарова А.Б. (Москва), Водолазская Е.В. (Челябинск), Гамаюнов Б.Н. (Москва), Дегтярёва И.П. (Самара), Денисова А.Р. (Москва), Деркач В.В., (Владивосток), Дзигоева В.Л. (Пермь), Ефимова Т.И. (Барнаул), Загузова В.И. (Красноярск), Иванова Н.А. (Санкт-Петербург), Казначеева Л.Ф. (Новосибирск), Камаев А.В. (Санкт-Петербург), Катунцева Н.Н. (Московская область), Кернос Г.Г. (Москва), Коваленко И.Н. (Н. Новгород), Коломыцева Т.Н. (Москва), Криницина Ю.М. (Новосибирск), Круглова Е.Б. (Казань), Кузина З.А. (Ростов), Левина Ю.Г. (Москва), Майер Е.Ю. (Тюмень), Макаева М.Я. (Уфа), Молокова Г.В. (Пермь), Москалева Е.В. (Иркутск), Никитенко М.Г. (Пермь), Обухова Н.А. (Москва), Орловская Г.Б. (Москва), Панкратьева С.Г. (Пермь), Петрова И.В. (Иркутск), Пирогова О.М. (Москва), Поддубная Т.М. (Ростов), Разумовская Т.Н. (Санкт-Петербург), Сафронова Т.В. (Ростов), Стародубова И.Г. (Москва), Тарасевич В.Ю. (Хабаровск), Тимербаева Г.М. (Казань), Тихомиров А.А. (Москва), Тодорова А.С., Ростов), Уласюк Е.В. (Челябинск), Устименко Т.Е. (Ростов), Фабрика М.С. (Москва), Фомина Л.М. (Красноярск), Хаертдинова Л.А. (Казань), Ханова А.К., Уфа), Черемухина О.В. (Новосибирск), Шайбакова Ю.Б. (Екатеринбург), Шарифуллина А.А. (Казань), Эфендиева К.Е. (Москва), Ягубян Р.С. (Ростов), Ярушева Т.В. (Екатеринбург).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров / Под ред. Баранова А.А. и Хаитова Р.М. — М., 2008. — С. 248.
2. Образовательная программа для педиатров «Диагностика и лечение аллергического ринита и атопического дерматита у детей» // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, № 4. — С. 53.
3. Lubbe J., Friedlander S.F., Cribier B. et al. Safety, Efficacy and Dosage of 1% Pimecrolimus Cream for the Treatment of Atopic Dermatitis in Daily Practice // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2006. — V. 7, № 2. — P. 121–131.
4. Eichenfield L.F., Lucky A.W., Boguniewicz M. et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2002. — № 46. — P. 495–504.
5. Kapp B., Papp K., Bingham A. et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — № 110. — P. 277–284.
6. 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 // *British Journal of Dermatology.* — 2001. — № 144. — P. 507–513.