

J.M. Mandelin, M.J. Makela, A. Remitz, S. Reitamo, Клиника патологии кожи и аллергии, Университет г. Хельсинки, Финляндия; **K. Cirule, A. Rubins, S. Rubins**, Латвийский дерматологический институт, г. Рига, Латвия; **J. Dickinson**, Отдел клинической фармакологии, Астеллас Фарма Юроп Б.В., г. Лейдердорп, Нидерланды; **V. Ho**, Отдел клинических исследований, Центр ухода за кожей, г. Ванкувер, Канада; **N. Undre**, Отдел фармакокинетики, Астеллас Фарма Юроп Ltd, г. Стейнс, Великобритания

Долгосрочная эффективность и переносимость мази такролимуса 0,03% у младенцев: результаты открытого исследования продолжительностью два года

Атопический дерматит (АД) – это хроническое заболевание кожи, характеризующееся зудом, экзематозными поражениями и, как правило, началом в раннем детском возрасте. В развитых странах у детей до двух лет распространенность АД составляет 20-25%. Для лечения данного дерматоза обычно прибегают к ежедневному использованию смягчающих и увлажняющих средств (эмолентов) в сочетании с активной наружной терапией, чаще всего кортикостероидами.

Однако хорошо известно, что терапия сильными топическими кортикостероидами может приводить к ряду побочных эффектов, в частности атрофии кожи, в связи с чем многие родители опасаются применять эти препараты для лечения своих детей.

Топические ингибиторы кальциневрина являются альтернативой кортикостероидам при терапии пациентов с АД. Мазь такролимуса применяется в Европе для лечения взрослых и детей (в возрасте 2 лет и старше) с 2002 г., а также она зарегистрирована в Северной Америке и Азии. Клинические исследования применения мази такролимуса у детей показали, что она обладает высокой эффективностью и хорошей переносимостью как при терапии обострений АД, так и для пролонгирования периода ремиссии при использовании 2 раза в неделю.

Мазь такролимуса 0,03% разрешена в Европе для лечения детей в возрасте ≥ 2 лет. Недавно было проведено двухнедельное исследование фармакокинетического профиля мази такролимуса 0,03%, которая применялась один или два раза в день у 53 детей в возрасте от 3 до 24 мес. Результаты этого исследования показали, что системное воздействие такролимуса было минимальным и после первого, и после последнего нанесения. При этом в 97% образцов крови концентрация такролимуса составляла $< 1,0$ нг/мл, а в 20% была ниже порога количественного определения (0,025 нг/мл). За тот краткий период, пока проводилось исследование, у большинства пациентов было отмечено значительное улучшение. При этом серьезных нежелательных явлений или клинически значимых отклонений лабораторных показателей не наблюдалось. Больные, принявшие участие в данном исследовании, были признаны соответствующими критериям включения открытого исследования, рассчитанного на два года, в рамках которого для терапии обострений АД мазь такролимуса 0,03% применялась дважды в день. Ниже приводится отчет по эффективности и безопасности, сформированный на основании результатов упомянутого долгосрочного исследования.

Материалы и методы

Это было многоцентровое несравнительное исследование II фазы длительностью 24 мес, явившееся продолжением международного исследования фармакокинетики такролимуса при его наружном применении, проводившегося в Канаде, Финляндии, Ирландии, Латвии и Великобритании. Целью данного испытания была оценка эффективности и переносимости мази такролимуса 0,03% у младенцев < 2 лет. Протокол настоящего исследования был одобрен экспертными советами организации или этическими комитетами участвующих учреждений, а исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинской декларации и стандартами Належащей клинической практики.

До включения пациента в исследование суть такового разъяснялась родителю, опекуну или законному представителю ребенка, после чего последний предоставлял письменное информированное согласие.

Пациенты

Страдающие АД младенцы женского и мужского пола, которые в рамках предстоящего двухнедельного исследования фармакокинетики получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата и у которых, по мнению исследователя, наблюдался клинический эффект от лечения мазью такролимуса 0,03%, рассматривались как соответствующие критериям включения в данное исследование. Детализированная информация, касающаяся критериев включения и исключения в исходное фармакокинетическое исследование, уже была опубликована ранее. Вкратце, включались пациенты в возрасте от 3 до 24 мес, страдающие АД с поражением не менее 5% площади поверхности тела, которым требовалась терапия топическими кортикостероидами умеренной активности. Главными критериями исключения были наличие вторичного инфицирования АД либо любая другая инфекция или требующее лечения кожное заболевание, а также локализация поражений АД (исключая волосистую часть головы и слизистые оболочки), при которой, по мнению исследователя, нельзя проводить терапию мазью такролимуса 0,03%.

Дизайн исследования

Пациентам со связанным с АД острым кожным процессом мазь такролимуса 0,03% наносилась на все очаги поражения до полного их очищения. Мазь применялась дважды в день (каждые 12 ч) в течение не более трех недель, после чего терапия продолжалась по схеме один раз в день вплоть до достижения полного очищения кожи. В случае обострения или ухудшения клинического течения АД у больных возобновлялось лечение по схеме 2 раза в день. Каждый эпизод нанесения мази такролимуса 0,03% документировался в дневнике пациента, который заполнялся родителем или опекуном.

В рамках данного исследования было запрещено проведение иной сопутствующей терапии АД (УФО-терапия, нестероидные иммуносупрессанты, другие исследуемые препараты, системные кортикостероиды и другие топические ингибиторы кальциневрина). Топические кортикостероиды разрешалось использовать в течение не более двух недель и не чаще, чем один раз в три месяца.

Оценка и анализ

Исследованием предусматривалось, что визиты осуществлялись по следующему графику: до начала исследования, через 2 нед, затем ежемесячно до шестого месяца и далее один раз в 3 мес вплоть до завершения исследования (24-й месяц). Для оценки эффективности в данном исследовании использовались индекс тяжести экземы и

площади поражения (EASI), пораженная площадь поверхности тела (ППТ).

Оценка врачом индивидуальных симптомов. Общая оценка клинического ответа врачом и родителями

Мониторинг нежелательных явлений и лабораторных показателей осуществлялся в течение всего исследования. Образцы крови для определения концентрации такролимуса брались до начала исследования, на второй неделе, через 1 и 3 мес и далее каждые 3 мес.

Конечная точка для данного исследования не была определена, так как не проводился формализованный расчет размера выборки. В анализ результатов были включены все участники, которым было осуществлено хотя бы одно нанесение мази такролимуса 0,03%. Все использованные методы статистического анализа были описательными, статистических сравнений не проводилось.

Результаты

Пациенты и лечение

Из 50 пациентов, принявших участие в данном исследовании, 39 (78%) полностью завершили двухлетний период участия в исследовании. Причинами для прекращения участия в исследовании были отзыв согласия ($n=3$; 6,0%), нежелательные явления ($n=2$; 4,0%), неявка на контрольные визиты ($n=2$; 4,0%), несоблюдение схемы лечения ($n=1$; 2,0%), недостаточная эффективность ($n=1$; 2,0%) и иные причины ($n=2$; 4,0%).

Средняя (\pm CO) продолжительность участия в исследовании составила $622,6 \pm 206$ дней, при этом в течение первого месяца количество дней лечения было $27,8 \pm 6,3$. Среднее общее количество использованной в течение двухлетнего периода исследования мази такролимуса 0,03% составило $690,9 \pm 738,5$ г (медиана 498,0 г; диапазон 3–4444 г), при этом отмечалось уменьшение расхода мази в ходе исследования. У всех принявших участие в исследовании больных был взят как минимум один образец крови для определения концентрации такролимуса. В течение двухлетнего периода исследования отмечалась тенденция к снижению средней концентрации такролимуса в крови. Концентрация такролимуса в более чем 98% образцов крови составила $< 1,0$ нг/мл, при этом в $> 40\%$ концентрация была ниже порога количественного определения (0,0250 нг/мл). Из тех восьми образцов (2%), в которых концентрация такролимуса была $> 1,0$ нг/мл, в шести она составляла $< 2,0$ нг/мл. У тех семи пациентов, у которых было отмечено изолированное повышение концентрации такролимуса в крови $> 1,0$ нг/мл (включая одного больного, у которого концентрация $> 1,0$ нг/мл была обнаружена в двух последовательно взятых образцах крови), не было внятного объяснения причин подобного повышения ни с точки зрения пораженной ППТ, ни с точки зрения тяжести течения АД, а также данное повышение не было ассоциировано с какими-либо нежелательными явлениями.

В дальнейшем концентрация такролимуса в крови вернулась к отметке $< 1,0$ нг/мл у всех семи участников.

Эффективность

Было отмечено значительное улучшение среднего значения индекса EASI по окончании исследования (среднее \pm CO, $2,6 \pm 4,1$; перенос данных последнего наблюдения) по сравнению с исходным (среднее \pm CO, $11,2 \pm 10,5$). Средний показатель EASI снизился с 8,3 до 0,8 балла. Средняя пораженная ППТ в ходе исследования также претерпела снижение с $25,2 \pm 21,1\%$ (медиана 18,0%) исходно до $5,1 \pm 9,0\%$ (медиана 0,8%) по завершении (перенос данных последнего наблюдения). Согласно оценке врачом индивидуальных симптомов отмечалось улучшение всех оцениваемых параметров. По завершении исследования, согласно Глобальной оценке клинического ответа врачом, у 63,3% пациентов эффект от лечения был расценен как «полное очищение кожи»/«очень выраженный эффект»; 85,7% родителей/опекунов расценили динамику клинических симптомов, как «намного лучше».

Безопасность и переносимость

В целом у 47 участников (94%) в течение двух лет терапии было отмечено как минимум одно нежелательное явление. Наиболее часто как нежелательные явления обозначались типичные инфекции детского возраста, которые были расценены как вероятно не связанные с проводимым в рамках исследования лечением. У семи пациентов (14%) были отмечены десять эпизодов локальной инфекции в области нанесения препарата; продолжительность инфекционного процесса составила от 4 до 21 дня (при этом в двух случаях проявления сохранялись на момент завершения исследования или исключения из него больного). Все эти эпизоды, кроме одного, потребовали дополнительного лечения. У шести пациентов (12%) в девяти случаях был отмечен зуд в месте нанесения препарата, который продолжался от < 1 до 4 дней. Два ребенка были исключены из исследования по причине развития нежелательного явления: в одном случае это была кожная инфекция в области нанесения препарата, во втором – тромбоцитопения. Оба этих явления были расценены как возможно связанные с проводимой в рамках исследования терапией. Серьезные нежелательные явления были отмечены у 12 (24%) пациентов. Только одно из этих серьезных нежелательных явлений было расценено как возможно связанное с проводимым лечением: случай герпетической экземы с локализацией поражений в области головы и шеи, как в зоне нанесения препарата, так и за ее пределами. Ни одного случая смерти больного в ходе исследования отмечено не было. Клинически значимых изменений лабораторных показателей также не отмечалось в течение всего исследования.

Заключение

Данное клиническое испытание является первым долгосрочным исследованием применения мази такролимуса у младенцев младше двух лет. Результаты этого исследования демонстрируют, что применение мази такролимуса 0,03% у детей столь раннего возраста приводит к значительному улучшению клинической картины АД и хорошо переносится. Такие результаты согласуются с полученными в исходном краткосрочном исследовании, в которое включались все пациенты, принявшие участие в настоящем исследовании. В первом упомянутом двухнедельном исследовании II фазы у детей, получавших лечение мазью такролимуса 0,03% дважды в день, отмечалось зависимое от пораженной ППТ

улучшение среднего значения индекса EASI на 60-76%. Для сравнения, в настоящем исследовании улучшение среднего значения индекса EASI в первые две недели лечения было 43%, а общее улучшение составило 77%. Эти результаты также соответствуют данным других клинических исследований, в которых мазь такролимуса 0,03% применялась у детей более старшего возраста. Например, в трехнедельном исследовании применение мази такролимуса 0,03% один или два раза в день у детей в возрасте от 2 до 15 лет привело к улучшению по критерию модифицированного индекса EASI (mEASI) на 67 и 77% соответственно. Эти результаты значительно превосходили те, которые были получены у детей того же возраста, которым назначалось лечение гидрокортизона ацетатом (48%; $p < 0,001$). В том же исследовании, согласно Глобальной оценке клинического ответа врачом, у 77% пациентов эффект от лечения был расценен как «полное очищение кожи» или «очень выраженный эффект»; 83% больных или их родителей охарактеризовали динамику клинических симптомов как «лучше» или «намного лучше».

Было продемонстрировано, что у страдающих АД детей и взрослых наружная терапия мазью такролимуса обеспечивает селективную доставку такролимуса в кожу, при этом системное воздействие минимально. В настоящем исследовании аналогичная тенденция наблюдалась и у младенцев, у которых в 98% образцов крови, взятых в течение двухлетнего периода, концентрация такролимуса составляла $< 1,0$ нг/мл, а в $> 40\%$ образцов вообще была ниже порога количественного определения. Схожие результаты были получены и в исходном двухнедельном исследовании фармакокинетики, где концентрация такролимуса в 97% образцов крови составляла < 1 нг/мл, а в 20% была ниже порога количественного определения. Кроме того, как и в более ранних исследованиях, при многократном ежедневном применении мази такролимуса 0,03% не было отмечено признаков ее системной кумуляции. Напротив, в ходе исследования наблюдалась тенденция к снижению средней концентрации такролимуса в крови, что, вероятно, было связано с уменьшением системной абсорбции по мере улучшения статуса АД (по данным индекса EASI). Следует также отметить, что среднее используемое за три месяца количество мази такролимуса оставалось относительно стабильным начиная с 6 мес исследования и далее, несмотря на то, что дети в ходе участия в исследовании росли. В целом разброс значений количества мази такролимуса, использованного в ходе исследования, был очень широким, что отражает различия в длительности использования препарата, тяжести течения АД и пораженной ППТ у разных пациентов. В качестве общей тенденции можно отметить, что у участников, рано выбывших из исследования, общий курсовой расход мази оказался очень низким, тогда как очень высоким он был у тех, кто участвовал в исследовании все два года и имел обширную площадь поражения. В течение двух лет исследования переносимость мази такролимуса 0,03% в исследуемой популяции младенцев была хорошей. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были те, которых можно было ожидать в педиатрической группе пациентов при их длительном наблюдении, в частности несерьезные инфекции респираторного тракта, среднего уха и желудочно-кишечного тракта. Наиболее частыми нежелательными явлениями, отмеченными в области нанесения препарата, были локальные инфекции и зуд, что согласуется также и с результатами предыдущих исследований мази такролимуса 0,03% у детей. Никаких

новых аспектов, которые могут вызвать настороженность касаясь безопасности, в данном исследовании отмечено не было.

Главным ограничением настоящего исследования является его открытый несравнительный дизайн. Важно, впрочем, отметить, что одобрение этическим комитетом плацебо-контролируемого исследования подобной длительности представляется маловероятным, особенно с учетом популяции детей раннего возраста. Сравнительное исследование со слабым кортикостероидом, например, гидрокортизоном, не представлялось возможным, так как согласно критериям включения к участию допускались только те пациенты, которым требовалось лечение кортикостероидом средней силы. Сравнительное исследование с подобным стероидом и

продолжительностью лечения 2 года также невозможно, поскольку хорошо известны побочные эффекты, наблюдающиеся при длительной стероидной терапии, в частности истончение кожи. Кроме того, у родителей тоже могли бы быть опасения, связанные с длительным лечением топическими кортикостероидами. В проведенном в Великобритании опросе 200 дерматологических пациентов в возрасте от 4 мес до 67,8 года (средний возраст 5,4 года) или их родителей 34,5% высказывали озабоченность, связанную с возможной атрофией кожи, вызванной кортикостероидами, а 9,5% беспокоились из-за системной абсорбции, могущей повлиять на рост и развитие ребенка.

Подводя итог, можно сказать, что хотя мазь такролимуса 0,03% в настоящее

время не показана для лечения младенцев (детей в возрасте < 2 лет), ее применение дважды в день для терапии обострений АД приводило к значительному клиническому улучшению на протяжении всего двухлетнего периода наблюдения. Лечение хорошо переносится, профиль нежелательных явлений схож с таковым, который наблюдается у детей более старшего возраста. При нанесении мази дважды в день системное воздействие такролимуса минимально. Хотя популяция пациентов данного исследования, включившая 50 младенцев, является очень существенной для исследований подобного рода, проведение дальнейших изысканий в этой области представляется желательным.

3



НАВІТЬ КОЛИ ШКІРА ЗДАЄТЬСЯ СПОКІЙНОЮ,

АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ ЗАВЖДИ ГОТОВИЙ АТАКУВАТИ

ЩОБ ТРИВАЛИЙ ЧАС ТРИМАТИ ПЕРЕБІГ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ ПІД КОНТРОЛЕМ, НЕОБХІДНО АКТИВНО ВПЛИВАТИ НА СУБКЛІНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ, ЯКЕ ЗБЕРІГАЄТЬСЯ В ПЕРІОДИ РЕМІСІЇ.

Здійснювати лікування атопічного дерматиту можна лише в період загострення, але при цьому завжди зберігається загроза розвитку повторних загострень. Застосування препарату Протопік 2 рази на тиждень у період ремісії дає змогу ефективно контролювати перебіг захворювання шляхом придушення субклінічного запалення. Призначення препарату Протопік 2 рази на тиждень попереджає нові загострення та дозволяє подовжити ремісію в дорослих та дітей з середньотяжким і тяжким атопічним дерматитом.

НЕ ЧЕКАЙТЕ РОЗВИТКУ ПОВТОРНОГО ЗАГОСТРЕННЯ, ЗАСТОСОВУЙТЕ ПРЕПАРАТ ПРОТОПІК 2 РАЗИ НА ТИЖДЕНЬ ДЛЯ ТРИВАЛОГО КОНТРОЛЮ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ*

Пациентами, у яких спостережені лікування Протопіком при ізогостосовуванні 2 рази в день на протязі 6 тижнів було результативним

Коротка інформація про лікарський засіб ПРОТОПІК

Склад: Діюча речовина: такролімус; 1 г мазі містить такролімусу (у вигляді моногідрату) 0,3 мг або 1 мг. **Лікарська форма.** Мазь. **Фармакотерапевтична група.** Дерматологічні засоби. Код АТС D11A H01. **Показання.** Лікування атопічного дерматиту у дітей віком від 2 років; мазь Протопік 0,03%; у дорослих та підлітків віком від 16 років: мазь Протопік 0,03% та 0,1%. **Лікування загострень.** Дорослі та підлітки (віком від 16 років): лікування атопічного дерматиту середнього та тяжкого ступеня у дорослих та підлітків (віком від 16 років), які неадекватно реагують або нечутливі до традиційних методів лікування, зокрема до застосування топічних кортикостероїдів. Діти (віком від 2 до 16 років): лікування атопічного дерматиту середнього та тяжкого ступеня у дітей віком від 2 до 16 років, які неадекватно реагують на традиційні методи лікування, зокрема топічними кортикостероїдами. **Профілактика виникнення загострень:** профілактичне лікування атопічного дерматиту середнього та тяжкого ступеня для запобігання раптових загострень хвороби та подовження тривалості періодів без загострень у пацієнтів з високою частотою виникнення рецидивів (4 або більше разів на рік), які мали первинну реакцію на максимум 6-тижневий курс лікування маззю (двічі на день) – повне, майже повне або незначне загострення пошкодження. **Протипоказання.** Гіперчутливість до такролімусу, макролідів або допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Мазь Протопік необхідно наносити тонким шаром на уражені або найчастіше уражувані ділянки шкіри. Можна наносити на будь-які частини тіла (обличчя, шию тощо), у тому числі на згинальні поверхні. Необхідно уникати потрапляння мазі на слизові оболонки. Мазь не слід наносити під оклюзійні пов'язки, оскільки такий спосіб застосування не досліджений. **Лікування загострень.** Протопік можна застосовувати як короткочасно, так і протягом тривалого періоду, у вигляді повторюваних курсів терапії. Тривале лікування не може бути безперервним. Лікування Протопіком потрібно розпочати при першій появі симптомів і продовжувати до повного, майже повного або значного зникнення уражень на шкірі (частіше впродовж 12 міс). Після цього пацієнтів можна переводити на профілактичне лікування (див. далі). При перших ознаках повторного виникнення симптомів хвороби лікування необхідно повторити. **Діти віком від 2 до 16 років:** необхідно застосовувати мазь меншої концентрації (Протопік 0,03%). Курс лікування – двічі на день протягом трьох тижнів. Надалі частоту застосування слід зменшити до одного разу на день до повного зникнення уражень на шкірі. **Дорослі та підлітки (віком від 16 років):** лікування потрібно почати з Протопіка 0,1% двічі на день та продовжувати до повного зникнення уражень на шкірі. При повторному виникненні симптомів лікування починають знову. Якщо дозволяє клінічний стан, необхідно спробувати зменшити частоту нанесення препарату або застосовувати мазь меншої концентрації. **Пацієнти літнього віку:** окремі дослідження за участю пацієнтів літнього віку не проводилися. Однак клінічний досвід роботи із пацієнтами

цієї вікової групи показує, що корекція режиму дозування не потрібна. **Профілактика виникнення загострень:** на профілактичне лікування пацієнтів можна переводити після 6-тижневого курсу із застосуванням препарату двічі на день (до повного, майже повного або значного зникнення уражень на шкірі). **Діти віком від 2 до 16 років:** необхідно використовувати мазь меншої концентрації (Протопік 0,03%). Мазь потрібно застосовувати один раз на день двічі на тиждень на ділянки шкіри, які найчастіше уражаються атопічним дерматитом, для запобігання виникненню загострень. Між застосуваннями мазі потрібно робити 2-3 дні перерви. Після 12 міс застосування мазі дитині слід тимчасово призупинити лікування для визначення необхідності продовження курсу профілактичної терапії та для оцінки перебігу хвороби. **Дорослі та підлітки (віком від 16 років):** необхідно застосовувати мазь Протопік 0,1%. Мазь потрібно наносити один раз на день двічі на тиждень на ділянки шкіри, які найчастіше уражаються атопічним дерматитом, для запобігання виникненню загострень. Між застосуваннями мазі потрібно робити 2-3 дні перерви. Після 12 міс лікування лікар має оцінити стан пацієнта та прийняти рішення щодо подальшого профілактичного лікування, оскільки дані стосовно профілактичного використання тривалістю понад 12 міс відсутні. При виникненні ознак загострення необхідно повернутися до застосування препарату двічі на день. **Пацієнти літнього віку:** окремі дослідження за участю пацієнтів літнього віку не проводилися. **Побічні реакції.** Подразнення шкіри на місці нанесення мазі; відчуття печіння; свербіж; еритема; відчуття теплоти; біль; парестезія; висипання; непереносимість алкоголю (почервоніння обличчя або подразнення шкіри після прийому алкогольних напоїв); реакції на місці нанесення мазі; дерматит; місцева інфекція шкіри, незалежно від етіології, що включає, але не обмежується герпетичною екземою, фолікулітом, простим герпесом, герпетичною вірусною інфекцією, варіцельозом, пустульозом Капоші; дисестезія; гіперестезія; акне*; розацеа*; набряк у місці нанесення*; підвищений рівень препарату*. Пацієнти можуть мати підвищений ризик виникнення фолікулітів, акне та герпетичних вірусних інфекцій. В дослідженні профілактичного лікування (при застосуванні мазі один раз на день двічі на тиждень) із залученням дорослих та дітей з середньою та тяжкою формами атопічного дерматиту відмічалось, що такі небажані реакції трапляються частіше, ніж у контрольній групі: імпетиго в місці нанесення (7,7% серед дітей) та інфекції в місці нанесення (6,4% серед дітей та 6,3% серед дорослих). Є інформація про випадки виникнення злоякісних новоутворень, включаючи шкірні та інші ліфтоми і рак шкіри у пацієнтів, які застосовували мазь такролімусу. **Діти:** частота, тип та тяжкість небажаних реакцій серед дітей були подібними до реакцій дорослих. *Про небажану реакцію повідомлено в постмаркетинговий період.

Перед застосуванням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України (UA 7779/01/01 і 7779/01/02) і міститься на <http://www.driz.kiev.ua/>.