
КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ

3'2019

■ А.А. ХАЛДИН, О.В. ЖУКОВА

Открытое рандомизированное
сравнительное исследование по
изучению эффективности и безопасности
поликомпонентных препаратов для
наружного применения отечественного и
зарубежного производства
в комплексной терапии экземы

Открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности поликомпонентных препаратов для наружного применения отечественного и зарубежного производства в комплексной терапии экземы

© А.А. ХАЛДИН, О.В. ЖУКОВА

ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Согласно международным стандартам, для сравнения оригинального препарата и генерика по клинической эффективности и профилю безопасности необходимы соответствующие клинические исследования.

Цель исследования — сравнить эффективность и безопасность терапии комбинированными глюкокортикостероидами для наружного применения, содержащими бетаметазон, клотримазол, гентамицин отечественного и зарубежного производства у пациентов с экземой.

Материал и методы. Проведено проспективное открытое сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах в амбулаторных условиях. Процедуры, выполненные с целью оценки безопасности и эффективности применения исследуемых препаратов, были идентичны в обеих группах.

Для объективизации оценки данных исследования использованы современные шкалы и индексы применяемых в дерматологической практике при экземе: шкала глобальной оценки врачом, индекс распространенности и тяжести экземы и шкала оценки тяжести экземы пациентом.

Статистический анализ выполнен с помощью специального программного обеспечения, пакет R версии 3.2.1.

Результаты. Вывод о «не меньшей эффективности» отечественного комбинированного препарата для наружного применения в виде крема могло быть принято в том случае, если верхняя граница одностороннего 95% доверительного интервала (ДИ) разности изменений значения шкалы IGA не превышала значение 0,395 балла. Для пациентов популяции по протоколу (РР-популяция) это значение составило 0,00004801, что меньше заложенного в протоколе значения 0,395 балла. Для популяции всех пациентов, включенных в исследование (ИТ-популяция), значение составило 0,00001306, что меньше заложенного в протоколе значения 0,395 балла.

Вывод о схожести профилей безопасности основан на проведении сравнительного частотного анализа нежелательных явлений, выполненного посредством критерия хи-квадрат, для пациентов популяции безопасности с нежелательными явлениями хотя бы на одном визите для обеих групп.

Вывод. В открытом рандомизированном сравнительном исследовании, проведенном согласно критериям GMP, на достаточной выборке двух репрезентативных групп пациентов, показаны схожие профили клинической эффективности и безопасности препаратов.

Ключевые слова: поликомпонентный препарат наружного действия (состав: бетаметазон, клотримазол, гентамицин), крем, экзема, клиническое исследование.

Халдин А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3855-1655>

Жукова О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Халдин А.А., Жукова О.В. Открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности поликомпонентных препаратов для наружного применения отечественного и зарубежного производства в комплексной терапии экземы. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(3):1-11. <https://doi.org/10.17116/kiinderma2019180311>

Open randomized controlled trial to study the effectiveness and safety of domestic (Russian) versus foreign multicomponent topical preparations for the treatment of eczema

© А.А. KHALDIN, О.В. ZHUKOVA

Moscow Research and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Department of Healthcare, Moscow, Russia

In accordance with international standards, clinical trials are required to compare the clinical efficacy and safety of generic drugs with the original drug's profile.

Aim. To compare the effectiveness and safety of domestic versus foreign topical drug therapies of combined glucocorticosteroids containing betamethasone, clotrimazole, and gentamicin, for patients with eczema.

Material and methods. A prospective open randomized controlled trial was conducted with 2 parallel groups in outpatient care. The procedures used to assess the safety and effectiveness of the preparations being studied were identical in both groups.

In order to quantify the evaluation of the clinical trial data, current dermatological severity scales for eczema were used: an investigator global assessment scale, an index of prevalence and severity of the eczema, and a patient global assessment scale for the severity of the eczema.

Автор, ответственный за переписку: Халдин А.А. —
e-mail: khaldinderma@yandex.ru

Corresponding author: Khaldin A.A. —
e-mail: khaldinderma@yandex.ru

Statistical analysis was performed with the help of special software: statistical package R, version 3.2.1.

The results. A conclusion that the domestic combined topical preparation in the form of a cream is «not less effective» can be made in the event that the upper limit of the one-sided 95% confidence interval of the difference of the IGA scale value does not exceed a value of 0.395 points. For patients in the protocol population (PP population) this value was 0.00004801, which is less than the protocol value of 0.395. For the population of all patients included in the study (ITT population), the value was 0.00001306, which is less than the protocol value of 0.395 points.

The conclusion about the similarity of safety profiles is based on a comparative frequency analysis of adverse events, performed by means of the chi-squared test, for patients of the safety population with adverse events on at least one visit, for both groups.

Conclusion. In an open randomized comparative study conducted in accordance with GMP criteria, a sufficient sample of two representative groups of patients shows similar clinical efficacy and safety profiles.

Keywords: external acting multicomponent preparation (composition: betamethasone, clotrimazole, gentamycin), cream, eczema, clinical study.

Khaldin A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3855-1655>

Zhukova O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>

TO CITE THIS ARTICLE:

Khaldin AA, Zhukova OV. Open randomized controlled trial to study the effectiveness and safety of domestic (Russian) versus foreign multicomponent topical preparations for the treatment of eczema. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019;18(3):1-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma2019180311>

В настоящее время в медицинской практике появляется все больше аналогов оригинальных лекарственных средств. Это представляет актуальную проблему, так как врачи все чаще сталкиваются с вопросом выбора лекарственного средства (ЛС) при назначении лечения. Это в большей степени обусловлено конкуренцией фармацевтических компаний, при которой генерики (воспроизведенные ЛС) позиционируются как идентичные по эффективности и безопасности оригинальным ЛС. Российские врачи по-разному относятся к этой проблеме. Однако зарубежный опыт свидетельствует о преимущественно негативном отношении медицинского сообщества к замене оригинального препарата воспроизведенным средством. Так, проведенный в ряде стран западной Европы и Канаде опрос показал, что до 89% специалистов сомневаются в сравнимой с оригинальными препаратами переносимости и эффективности генериков [1, 2]. Во-первых, если оригинальный препарат имеет длительную историю, а его разработка и четыре фазы клинических исследований базируются на стандартных методиках GCP (Good Clinical Practice), что требует больших финансовых вложений, то создание генерика — более упрощенный процесс. Все что требуется изготовителю воспроизведенного ЛС при регистрации препарата — окончание срока действия патента фирмы-производителя, доказательства подлинности субстанции, основные сведения о фармацевтических свойствах препарата и данные по биоэквивалентности [3].

Вместе с тем следует констатировать, что такой подход к регистрации не отвечает современным критериям контроля качества ЛС.

Теоретически, достаточно жесткие требования предъявляются к генерическим препаратам. Предполагают, что они должны быть эквивалентны оригинальному средству по трем основным позициям:

фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической [4].

На практике же все ограничивается тестом на биоэквивалентность, который основан лишь на оценке фармакокинетики воспроизведенного ЛС (биодоступность и метаболизм), которая сегодня все чаще выдвигается на первый план при проведении контроля над качеством генериков [4, 5]. Однако даже положительный тест на биоэквивалентность не гарантирует того, что оригинальное и воспроизведенное ЛС идентичны [6].

Фармацевтической эквивалентности достаточно часто не придают должного значения. Вместе с тем это немаловажный компонент, нередко определяющий эффективность и безопасность препарата. Любой генерик отличается от оригинального ЛС используемыми при производстве вспомогательными средствами (наполнители, красители, покрытие и т.д.). В связи с этим следует признать, что существование любых, даже небольших химических и/или технологических различий между оригинальным и воспроизведенным ЛС не может не сказаться на эффективности и безопасности генерика [7].

В связи с вышеизложенным практическим решением вопроса о сравнении оригинального препарата и генерика по клинической эффективности и профилю безопасности является проведение соответствующих клинических исследований согласно международным стандартам [8, 9]. Такой подход позволит врачам обоснованно назначать терапию без опасений причинения вреда здоровью пациента [10, 11].

Цель настоящего исследования — провести сравнительную оценку эффективности и безопасности терапии кремом для наружного применения *Акридерм ГК* по сравнению с кремом для наружного применения тридерм у пациентов с экземой. Перед исследователями стояли задачи:

1) продемонстрировать не меньшую клиническую эффективность исследуемого крема для наружного применения *Акридерм ГК* («Акрихин») и препарата сравнения — крема для наружного применения тридерм («Байер») в терапии больных экземой;

2) продемонстрировать достаточное совпадение профиля безопасности исследуемого крема для наружного применения *Акридерм ГК* и препарата сравнения — крема для наружного применения тридерм в терапии больных экземой.

Материал и методы

Данное исследование проводилось на трех клинических базах Московского научно-практического центра дерматологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы.

Исследование проводилось в форме проспективного открытого сравнительного рандомизированного в параллельных группах в амбулаторных условиях. Общая длительность исследования для пациента составила не более 28 дней.

Для включения в исследование пациенты должны были соответствовать следующим критериям:

- возраст пациентов от 18 до 70 лет;
- экзема в острой или подострой стадии;
- оценка по шкале IGA (Шкале глобальной оценки исследователем) 3–4;
- отсутствие системной терапии экземы не менее 1 мес, наружной терапии — не менее 2 нед;
- наличие письменного информированного согласия, полученного от пациента до начала любых процедур, связанных с исследованием;
- желание пациента сотрудничать при выполнении процедур;
- способность понять и воспринять объяснение об исследовании.

Основными критериями невключения были следующие:

- беременность или период грудного вскармливания;
- экзема в хронической стадии с выраженным гиперкератозом;
- состояния, требующие применения системных глюкокортикостероидов или системных антибактериальных препаратов;
- непереносимость или противопоказания к лечению комбинированными топическими глюкокортикостероидами или аллергия на любой компонент исследуемой фармакотерапии.

Учитывая критерии исключения, в процессе исследования исключалось назначение системных глюкокортикостероидов, системных антибактериальных препаратов, системных антимикотиков и топических ингибиторов кальциневрина.

В качестве сопутствующей терапии разрешалось применение антигистаминных препаратов для купи-

рования симптомов, эмоленгов, пробиотиков, гормональных контрацептивов, а также других лекарственных препаратов для лечения сопутствующих заболеваний.

После подписания информированного согласия и успешного окончания процедур скрининга, с целью минимизации субъективности и систематических ошибок участники исследования были случайно распределены (рандомизированы) в одну из двух групп.

1. Пациенты из группы лечения препаратом *Акридерм ГК* получали крем для наружного применения *Акридерм ГК*, содержащий 0,05% бетаметазон, 0,1% гентамицин и 1% клотримазол.

2. Пациенты из группы лечения препаратом тридерм получали крем для наружного применения тридерм, содержащий 0,05% бетаметазон, 0,1% гентамицин и 1% клотримазол.

В обеих группах препараты наносили тонким слоем на всю пораженную поверхность 2 раза в сутки.

Процедуры исследования, проводимые с целью оценки безопасности и эффективности применения исследуемых препаратов, были идентичны в обеих группах.

Пациенты, включенные в исследование, составили следующие популяции для последующего статистического анализа.

Популяция безопасности — пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

Полный набор данных для оценки эффективности (популяция ИТТ) — популяция всех пациентов, включенных в исследование.

Популяция по протоколу (популяция РР) — пациенты из ИТТ-популяции, соответствующие следующим дополнительным критериям:

- завершившие процедуры каждого визита;
- имеющие полные данные по оценке интенсивности кожных проявлений;
- получившие все дозы препарата исследования;
- не имеющие значительных отклонений от протокола исследования.

С учетом возможного выбывания до 10% пациентов, необходимо было рандомизировать не менее 115 пациентов в каждую группу. Всего было подписано 231 информированное согласие, в РР-популяцию вошли 225 пациентов (114 пациентов в группе *Акридерм ГК крем*, 111 — в группе тридерм крем), в ИТТ-популяцию вошли 228 человек (115 пациентов в группе *Акридерм ГК крем*, 113 — в группе тридерм крем). В популяцию оценки безопасности вошли 228 человек (115 пациентов в группе *Акридерм ГК крем*, 113 — в группе тридерм крем) (**рис. 1**).

Для объективизации оценки данных исследования использовались современные шкалы и индексы применяемых в дерматологической практике при экземе [12].

Популяция	Все пациенты	Схема лечения	
		Акридерм ГК крем	Тридерм крем
ИТТ-популяция, популяция безопасности	228	115	113
РР-популяция	225	114	111
Всего:	228	115	113

Рис. 1. Описание РР-популяции, ИТТ-популяции, популяции безопасности.

Fig. 1. Description of PP populations, ITT populations, safety populations.

Шкала глобальной оценки врачом (IGA — Investigator Global Assessment) — параметр, фиксирующий клиническую картину заболевания и степень его тяжести на определенный момент времени без учета исходных симптомов. Служит для оценки общей интенсивности проявлений по 5-балльной шкале (0 — чистая кожа, 5 — очень тяжелые поражения).

Индекс распространенности и тяжести экземы (EASI — Eczema area and severity index) используется для оценки распространенности и тяжести кожных поражений. Служит для оценки основных проявлений заболевания — эритемы (E), инфильтрации (I), эксфолиации (Ex), лихенификации (L) отдельно в четырех анатомических областях (верхние конечности, нижние конечности, туловище, голова/шея) с применением балльной оценки выраженности симптомов по шкале от 0 до 3 (0 — отсутствует, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — выраженная, при этом допускаются половинные оценки).

Шкала оценки тяжести экземы пациентом (РОЕМ; patient oriented eczema measure).

В качестве оценки эффективности были проанализированы как первичные, так и вторичные параметры. Среди первичных параметров эффективности анализировалось изменение индекса по Шкале глобальной оценки исследователем (IGA) на 14-й день лечения в сравнении с исходной оценкой. Среди вторичных анализировались три параметра. Доля пациентов со снижением тяжести экземы по шкале глобальной оценки врачом (IGA) на 7-й и 14-й дни лечения, доля пациентов со снижением индекса распространенности и тяжести экземы (EASI) на 7-й и 14-й дни лечения, а также доля пациентов, которые на 14-й день лечения находятся в ремиссии по шкале оценки тяжести экземы пациентом (РОЕМ) (имеют 0—2 балла — чистую или почти чистую кожу).

Статистический анализ выполнялся в один этап после завершения исследования. Промежуточный анализ данных не был предусмотрен. Анализ эффективности был выполнен на популяциях ИТТ и РР.

Оценка безопасности, согласно протоколу исследования, проводилась на основании регистрации нежелательных явлений (НЯ), анализа изменений лабораторных показателей (клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи), анализа жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура тела) и физикального осмотра. Все наблюдаемые НЯ (изменения лабораторных показателей, данных физикального обследования, жизненных показателей), в том числе клинически незначимые, вносили в индивидуальную регистрационную карту.

Статистический анализ проводили с помощью специального программного обеспечения пакета R версии 3.2.1.

Первичная конечная точка эффективности. Заключение о «не меньшей эффективности» принималось в том случае, если верхняя граница одностороннего 95% доверительного интервала (ДИ) разности изменений значения шкалы IGA не превышало значение 0,27 балла.

Вторичные конечные точки эффективности были проанализированы по критерию χ^2 , а при невыполнении условий применимости был использован непараметрический тест — точный критерий Фишера.

Анализ безопасности был выполнен на основании описательной статистики, непарного теста Стьюдента для сравнения непрерывных переменных безопасности, сравнения частот возникновения НЯ и лабораторных отклонений по критерию χ^2 или их непараметрических аналогов. Каждый пациент находился под наблюдением исследователя на предмет возникновения НЯ, которые были классифицированы по степени тяжести и связи с исследуемым препаратом. НЯ считалось любое выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения лекарственного продукта неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с применением ЛС. Таким образом, НЯ может представлять собой любой неблагоприятный симптом (включая отклонение лабораторного показателя от нормы), жалобу или заболевание, время возникновения которого не исключает причинно-следственной связи с применением ЛС/исследуемого продукта вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи [13].

В данном исследовании был принят наиболее распространенный в медицинских исследованиях уровень значимости $\alpha=5\%$.

В исследовании было предусмотрено применение процедуры обращения с пропущенными некорректными данными по методике дополнения пропущенных данных в популяции ИТТ — последнее доступное измерение, которое заполняет пропуски (LOCF; last observation carried forward).

Все методы статистического анализа соответствовали современным требованиям для проведения

подобного рода исследований и отвечают критериям доказательной медицины [13, 14].

Результаты

У пациентов ИТТ-популяции, согласно полученным результатам, средний общий балл по шкале IGA на первом визите в группах *Акридерм ГК* и тридерм составил соответственно $3,357 \pm 0,481$ и $3,210526 \pm 0,4108$; среднее значение по шкале EASI — $12,36 \pm 9,12$ и $11,60 \pm 8,67$ балла; по шкале РОЕМ — $15,4 \pm 3,5684$ и $14,973 \pm 3,358$ балла соответственно. Значения медианы по шкале IGA на первом визите составили соответственно 3 и 3 балла; значение медианы по шкале EASI — 10,8 и 12,0 балла; по шкале РОЕМ — 16 и 15 баллов в группах *Акридерм ГК* и тридерм соответственно.

Минимальные и максимальные значения общего балла по шкале IGA в группах *Акридерм ГК* и тридерм составили соответственно 3 и 4 балла, 3 и 4 балла; по шкале EASI — 1,4 и 37,2 балла, 1,2 и 37,2 балла соответственно; по шкале РОЕМ — 6 и 22 балла, 6 и 23 балла соответственно. Значения нижнего и верхнего квартиля общего балла по шкале IGA составили соответственно 3 и 4 балла, 3 и 3 балла; по шкале EASI — 3,8 и 20 баллов, 1,2 и 18,7 балла соответственно; по шкале РОЕМ — 13 и 18 баллов, 13 и 17 баллов соответственно.

У пациентов РР-популяции, согласно полученным результатам, среднее значение общего балла по шкале IGA на первом визите в группах *Акридерм ГК* и тридерм составили соответственно $3,36 \pm 0,4820163$ и $3,22 \pm 0,41$ балла; по шкале EASI — $12,44 \pm 9,11$ и $11,76 \pm 8,66$ балла соответственно; по шкале РОЕМ — $15,4 \pm 3,57$ и $14,98 \pm 3,38$ балла соответственно. Значения медианы общего балла по шкале IGA на первом визите составило соответственно 3 и 3 балла; по шкале EASI — соответственно 10,8 и 12 баллов; по шкале РОЕМ — 15,5 и 15 баллов.

Минимальные и максимальные значения общего балла по шкале IGA в группах *Акридерм ГК* и тридерм составили соответственно 3 и 4 балла, 3 и 4 балла; по шкале EASI — 1,4 и 37,2; 1,2 и 37,2 балла соответственно; по шкале РОЕМ — 6 и 22; 6 и 23 балла соответственно.

Значения нижнего и верхнего квартиля общего балла по шкале IGA в группах *Акридерм ГК* и тридерм составили соответственно 3 и 4 балла, 3 и 3 балла; по шкале EASI — соответственно 4 и 20,2 балла, 3,2 и 18,25 балла; по шкале РОЕМ — 13 и 18 баллов, 13 и 17,5 балла (рис. 2—4).

Первичным параметром эффективности в данном исследовании было изменение индекса по шкале глобальной оценки исследователем (IGA) на 14-й день лечения в сравнении с исходной оценкой. Согласно полученным результатам, среднее значение в

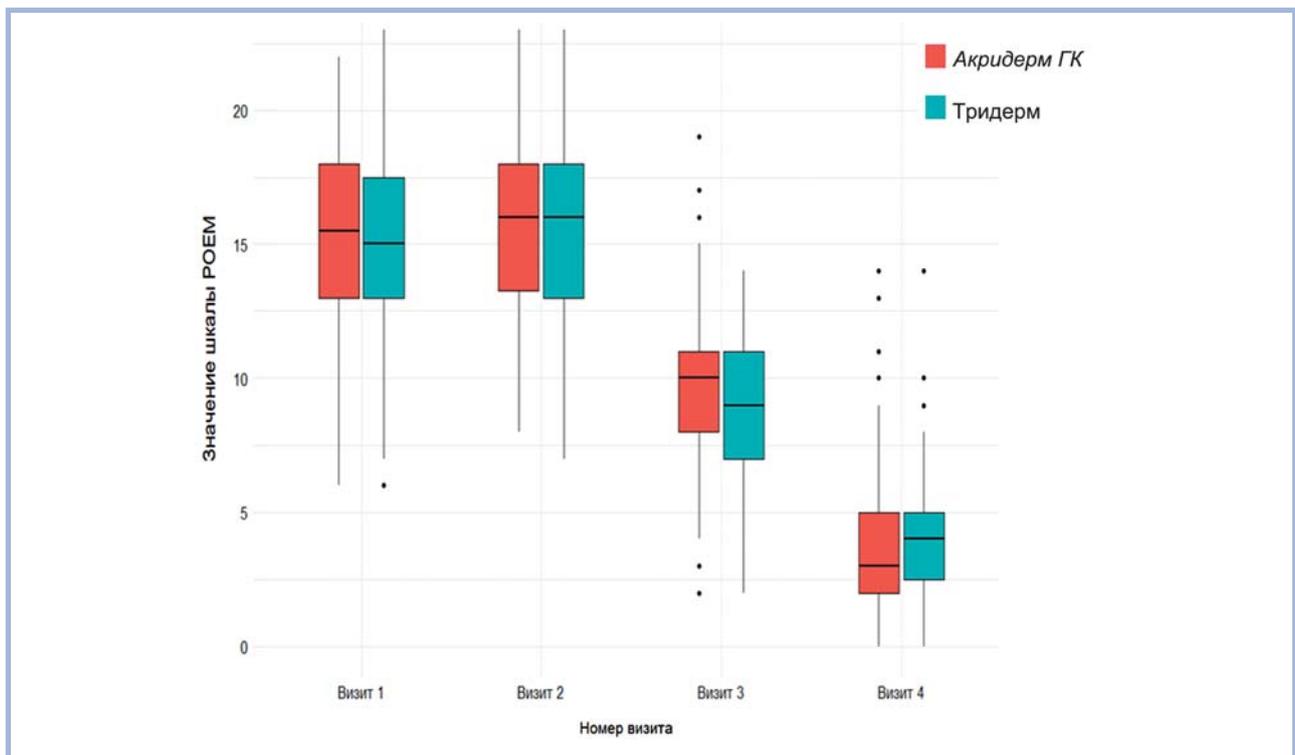


Рис. 2. Боксплот (медиана/квартили/размах) суммы баллов по шкале РОЕМ пациентов РР-популяции.

Fig. 2. Box plot (median/quartile/span) sum of points on the POEM scale of PP patients.

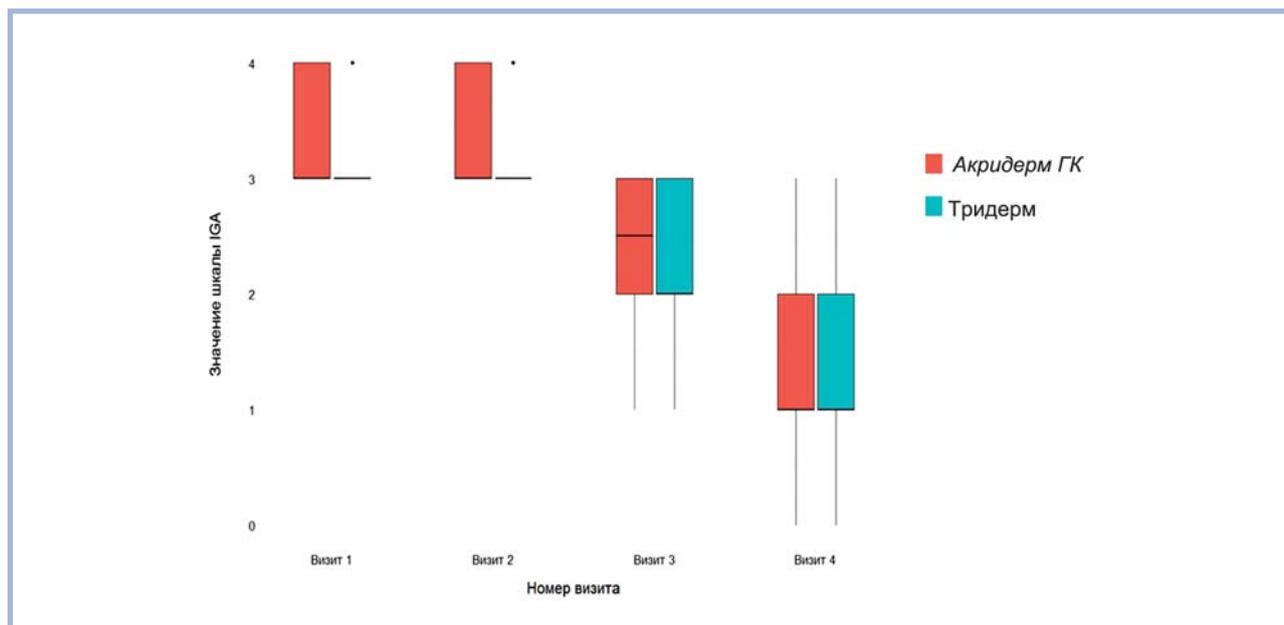


Рис. 3. Боксплот (медиана/квартили/размах) суммы баллов по шкале IGA пациентов РР-популяции.

Fig. 3. Box plot (median/quartile/span) of the sum of points on the IGA scale of PP-population patients.

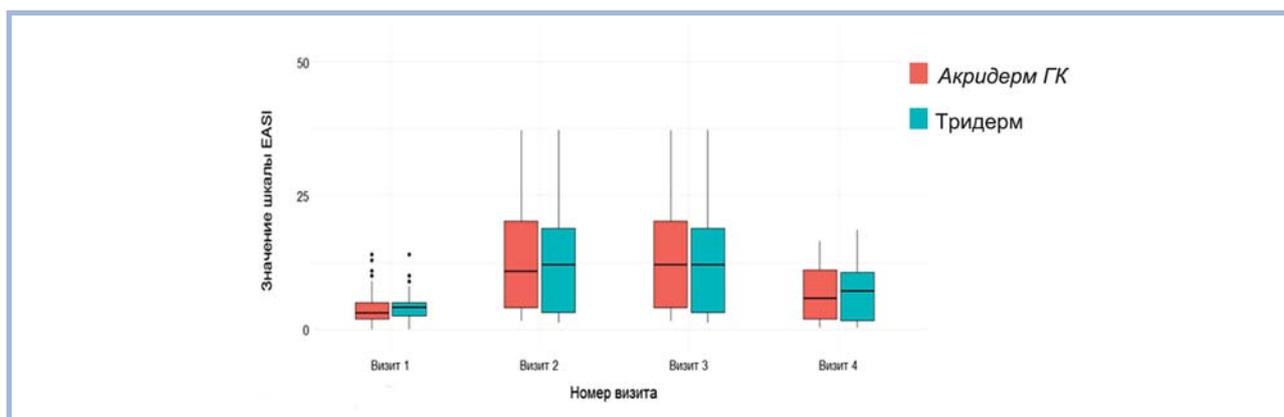


Рис. 4. Боксплот (медиана/квартили/размах) суммы баллов по шкале РОЕМ пациентов РР-популяции.

Fig. 4. Box plot (median/quartile/span) sum of points on the POEM scale of PP patients.

группе *Акридерм ГК* для показателя Δ IGA на 14-й день лечения составило $2,13 \pm 0,6978$ балла; в группе тридерм — $1,97 \pm 0,766$ балла (рис. 5).

Вторичные параметры эффективности в данном исследовании были следующие:

- доля пациентов со снижением тяжести экземы по шкале глобальной оценки врачом (IGA) на 7-й и 14-й дни лечения;

- доля пациентов со снижением индекса распространенности и тяжести экземы (EASI) на 7-й и 14-й дни лечения;

- доля пациентов, которые на 14-й день лечения находятся в ремиссии по шкале оценки тяжести экземы пациентом (РОЕМ) (имеют 0—2 балла — чистую или почти чистую кожу).

Согласно протоколу настоящего исследования для РР-популяции и для ИГТ-популяции была про-

ведена оценка частотных характеристик конечных точек эффективности и их сравнение в группах с разными схемами лечения критерием χ^2 Пирсона. Согласно полученным результатам, схема терапии не оказывает значимого влияния на конечные точки эффективности, все p -value больше критически значимого (0,05) (рис. 6—8).

Заключение о «не меньшей эффективности» принималось в том случае, если верхняя граница одностороннего 95% ДИ разности изменений значения шкалы IGA не превышала значение 0,395 балла. Для пациентов РР- и ИГТ-популяций эти значения составили 0,00004801 и 0,00001306 соответственно, что меньше заложенного в протоколе значения 0,395 балла.

НЯ у 160 (70,18%) пациентов популяции не были зарегистрированы. Нежелательные явления, зарегистрированные у 68 (у 29,82%) пациентов, в боль-

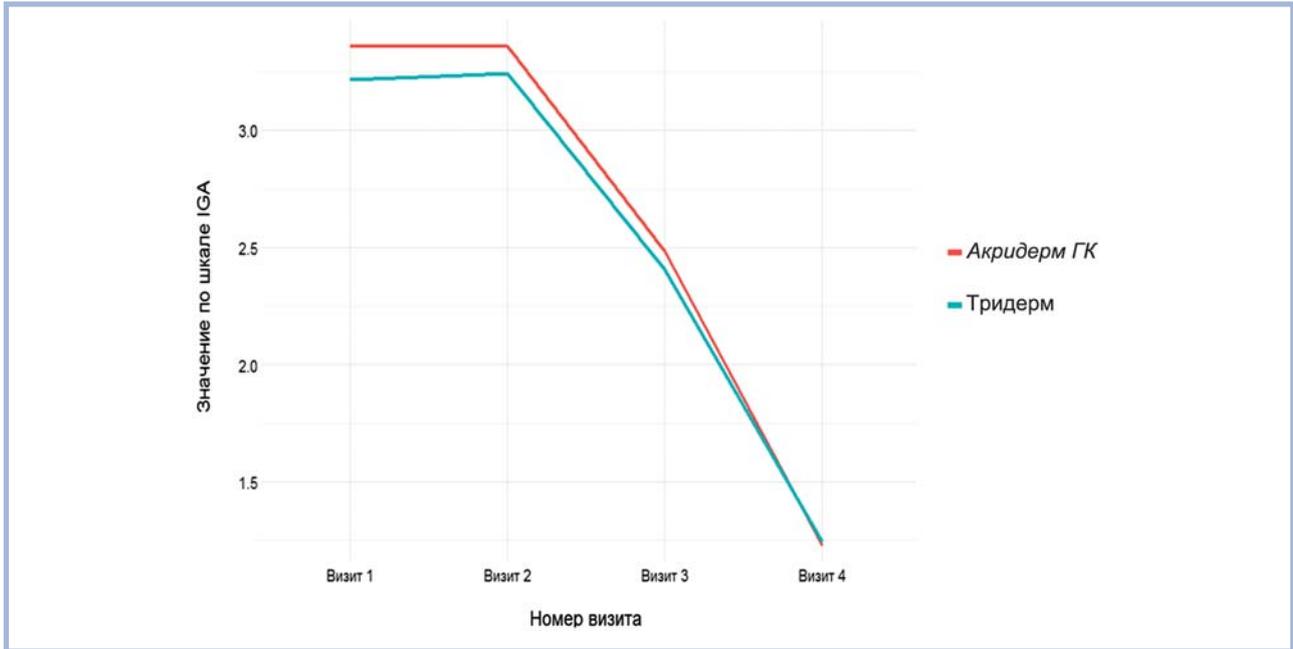


Рис. 5. Первичная конечная точка эффективности.

Fig. 5. Primary efficiency endpoint.

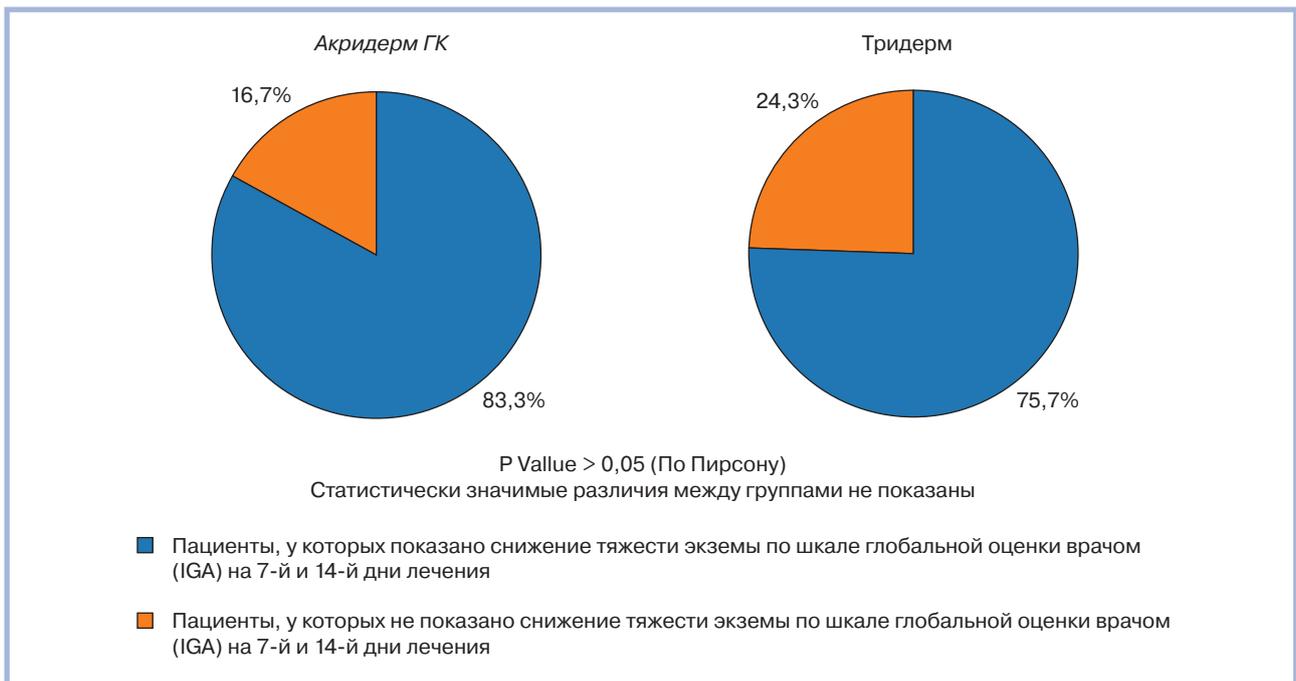


Рис. 6. Вторичная конечная точка эффективности №1.

Fig. 6. Secondary efficiency endpoint №1.

шинстве случаев не были связаны с препаратом. Из 68 случаев регистрации НЯ они были зарегистрированы у 37 (32,17% от числа пациентов в группе) участников группы *Акридерм ГК*, и у 31 (27,19%) пациента из группы *тридерм*.

Не наблюдалось НЯ ни на одном визите исследования у 78 (67,82% от числа пациентов в группе)

участников группы *Акридерм ГК* и у 82 (72,57%) из группы *тридерм*.

При сравнительном частотном анализе НЯ, выполненном посредством критерия χ^2 , для пациентов популяции безопасности с НЯ хотя бы на одном визите для обеих групп достоверных различий по частоте пациентов с/без НЯ показано не было (рис. 9).

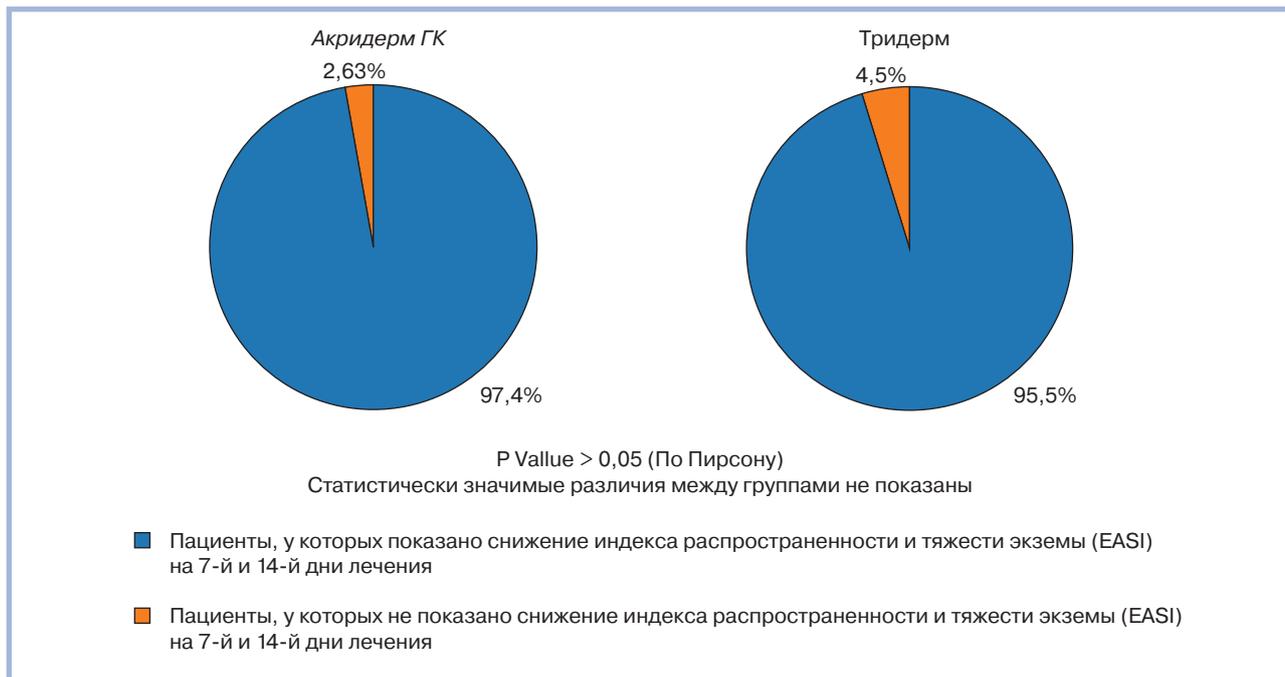


Рис. 7. Вторичная конечная точка эффективности №2.

Fig. 7. Secondary efficiency endpoint №2.



Рис. 8. Вторичная конечная точка эффективности №3.

Fig. 8. Secondary efficiency endpoint №3.

Результаты частотного анализа регистрации НЯ представлены в соответствующих **таблицах (рис. 10)**.

Случаев смерти и серьезных НЯ в ходе исследования зарегистрировано не было.

Обсуждение

Терапия аллергодерматозов, составляющих до 40% дерматологических заболеваний, продолжает со-

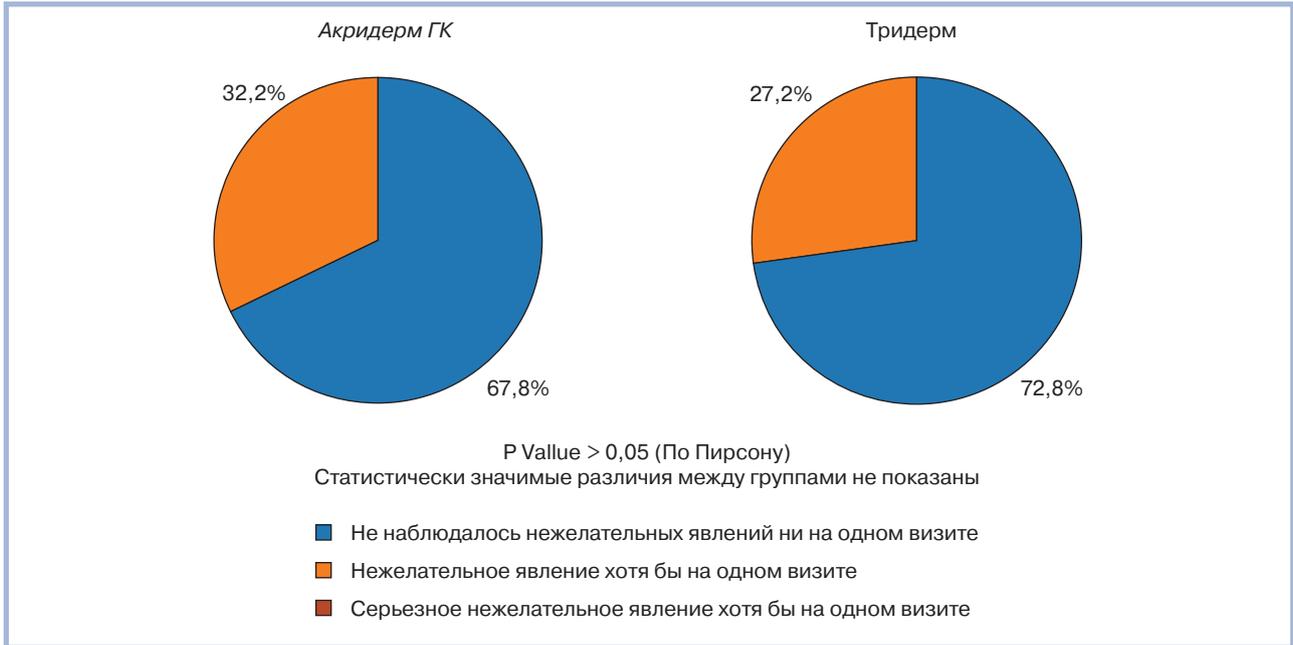


Рис. 9. Частоты встречаемости НЯ хотя бы на одном визите, ИТТ-популяция.

Fig. 9. Frequencies of adverse events (AE) on at least one visit, ITT-population.

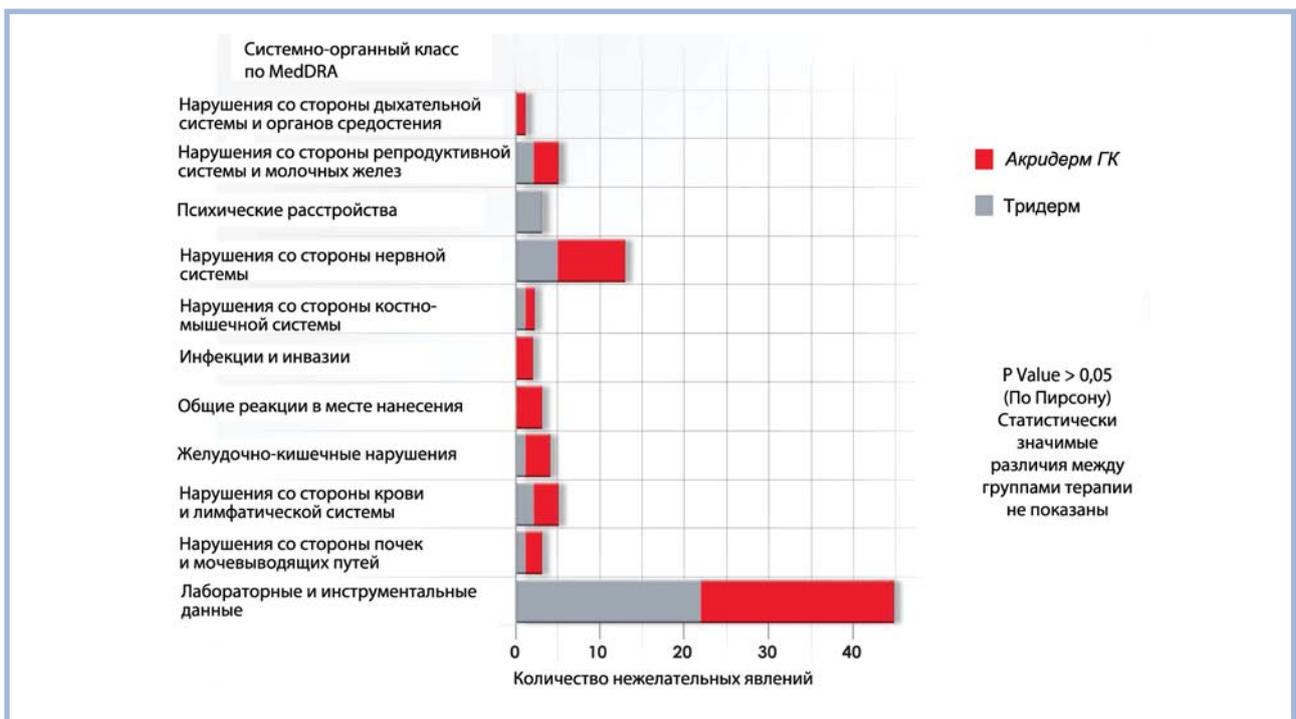


Рис. 10. Частоты встречаемости и результаты частотного анализа (точный тест Фишера) НЯ.

Fig. 10. Frequency of occurrence and results of frequency analysis (Fisher's exact test) of AE.

хранять свою актуальность. В настоящее время едино мнение, что основная роль в их лечении отводится топическим глюкокортикостероидам, в том числе комбинированным, за счет высокой доли вторичной бактериально-грибковой инфекции на фоне воспалительных кожных процессов [15, 16]. В связи с этим

наиболее удачным средством стало появление 3-компонентных средств (в частности препаратов, содержащих 0,05% бетаметазон, 0,1%, гентамицин и 1% клотримазол). Наиболее известные из них — препараты тридерм и Акридерм ГК. Несмотря на идентичность состава, основная дискуссия среди специалистов каса-

лась профиля клинической эффективности и безопасности. Несмотря на многочисленные публикации о высоком клиническом эффекте *Акридерм ГК* и его безопасности, они преимущественно носили постмаркетинговый характер, что снижало их ценность с позиций доказательной медицины [17—19].

Результаты настоящего исследования, отвечающего современным требованиям GMP, позволяют закрыть дискуссию о том, насколько биоэквивалентны тридерм и *Акридерм ГК* по основным параметрам, т.е. по эффективности и безопасности. Анализ данных открытого рандомизированного сравнительного исследования и их оценка убедительно свидетельствуют о не меньшей клинической эффективности и профиле безопасности препарата *Акридерм ГК* по сравнению с препаратом тридерм.

В частности, при оценке изменения индекса IGA (шкала глобальной оценки исследователем на 14-й день лечения в сравнении с исходной оценкой) в РР-популяциях значения в обеих группах были идентичны, что свидетельствует о высокой клинической эффективности терапии экземы как *Акридермом ГК*, так и тридермом.

Результаты и статистические данные, полученные при анализе клинической эффективности вторичных точек, подтверждают положительную динамику общих баллов по шкалам IGA, EASI и РОЕМ от первого до последнего визита в РР-популяции в обеих исследуемых группах. Такая же положительная динамика по шкалам IGA, EASI и РОЕМ зафиксирована в группе ИТТ-популяции.

На основании полученных результатов был сделан вывод о не меньшей эффективности исследуемого крема для наружного применения *Акридерм ГК*

(0,05% бетаметазон+0,1% гентамицин+1% клотримазол) по сравнению с кремом для наружного применения тридерм с тем же составом в комплексной терапии экземы.

Согласно полученным при парном сравнении данным, статистически значимых различий между частотой нормальных/отклоняющихся от нормы значений биохимического анализа крови пациентов, а также значений основных жизненных показателей (систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура тела) в популяции безопасности на 1-м и 4-м визитах показано не было. Таким образом, значительной разницы между количеством отклонений от нормальных значений в группе *Акридерм ГК* и группе тридерм получено не было.

Заключение

Результаты открытого рандомизированного сравнительного исследования по изучению эффективности и безопасности применения препарата *Акридерм ГК* (крем) и препарата тридерм (крем) в комплексной терапии экземы, проведенного согласно критериям GMP на достаточной выборке репрезентативных групп пациентов с использованием современных методов статистического анализа, наиболее значимых дерматологических шкал и индексов, подтвердили схожие профили клинической эффективности и безопасности препаратов.

Это в свою очередь убедительно свидетельствует, что назначение препарата *Акридерм ГК* пациентам с экземой абсолютно обосновано, препарат может широко применяться в дерматологической практике как альтернатива оригинальному ЛС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Guberman A, Gorman C. Generic substitution for brand name antiepileptic drugs: a survey. *Can J Neurol.* 2000;27(1):37-43.
- Haskins LS, Kenneth JT, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behavior* 2005. www.elsevier.com
- Meredith PA. Generic drugs. Therapeutic equivalence. *Drug Saf.* 1996;15: 233-242.
- Дробижев М.Ю. Использование современных антидепрессантов у больных с терапевтической патологией. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2007;9(3):43-49. Drobizhev MYu. Use of modern antidepressants in patients with therapeutic pathology. *Psikhiat psikhofarmakoter.* 2007;9(3):43-49 (In Russ.).
- Дробижев М.Ю. Что мешает широкому распространению воспроизведенных лекарственных средств в клинической практике? *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2006;8(2):27-33. Drobizhev MYu. What prevents the widespread use of generic drugs in clinical practice? *Psikhiat psikhofarmakoter.* 2006;8(2):27-33. (In Russ.).
- McManus P, Birkett DJ, Dudley J, Stevens A. Impact of the Minimum Pricing Policy and introduction of brand (generic) substitution into the Pharmaceutical Benefits Scheme in Australia. *Pharmacoeconomol Drug Saf.* 2001;10(4):295-300.
- Mayer O. Drags: a copy is not an original. *Zdravotnicke noviny.* 2000 Sept. 22000:15-22.
- Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К. Дженерики или бренды: pro et contra. *Качественная клиническая практика.* 2003;2:95-100. Belousov YuB, Zyryanov SK. Generics or brands: pro et contra. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2003;2:95-100. (In Russ.).
- Халдин А.А., Ломоносов К.М., Изюмова И.М., Фадеев А.А. Терапия урогенитального трихомониаза: бренд или генерик? *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2006;1:56-58. Khalidin AA, Lomonosov KM, Izyumova IM, Fadeev AA. Therapy of urogenital trichomoniasis: brand or generic? *Ros zhurn kozh ven bol.* 2006;1:56-58. (In Russ.).
- Вольская Е., Коковин Л. Сила и слабость генериков: российский рынок воспроизведенных препаратов. *Мед газета «Здоровье Украины».* Vol'skaya E, Kokovin L. Strength and weakness of generics: the Russian market of generic drugs. *Med gazeta «Zdorov'e Ukrainy».* (In Russ.). www.health-ua.com/articles/444.html 28.01.2004
- Голуб А.В. Особенности фармацевтического рынка генериков в XXI веке: единство непохожих и что мы выбираем? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2009;11(4):335-340. Golub AV. Specifics of Russian Pharmaceutical Market in the XXI Century: Original Drugs or Generics? *Klin mikrobiol antimikrob khimioter.* 2009; 11(4):335-340. (In Russ.).

12. Schmitt J, Apfelbacher CJ, Flohr C. Eczema. *BMJ Clin Evid.* 2011;2011: 1716.
13. Александров А.В. Новые вызовы и возможности для системы качества (ICH Q10). *Пром обзор. Фарм отрасль.* 2008;4(9):19-21. Aleksandrov AV. New challenges and opportunities for the quality system (ICH Q10). *Prom obozr. Farm otrasl.* 2008;4(9):19-21. (In Russ.).
14. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И., *Прикладная медицинская статистика.* Учебно-методическое пособие. 2006. Zaitsev VM, Lifyandskii VG, Marinkin VI. *Prikladnaya meditsinskaya statistika, uchebno-metodicheskoe posobie.* 2006. (In Russ.).
15. Аковбян В.А. Композиционные препараты для наружного лечения: преимущества очевидны. *Клиническая дерматология и венерология.* 2003;4:50-53. [Akovbyan VA. Compositional preparations for external treatment: the advantages are obvious. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya,* 2003;4:50-53. (In Russ.).
16. Демченко В.В., Орлов М.А., Дорфман И.П. Основные принципы терапии экземы. *РМЖ.* 2015;19:1171-1174. Demchenko VV, Orlov MA, Dorfman IP. Basic principles of eczema pharmacotherapy. *RMZh.* 2015;19:1171-1174. (In Russ.).
17. Клеменова И.А., Шебашова Н.В., Лисина Л.Н. Микробная экзема: использование комбинированных топических препаратов. *Con Med. Дерматология.* 2011;3:11-12. Klemenova IA, Shebashova NV, Lisina LN. Microbial eczema: use of combined topical preparations. *Con Med. Dermatology.* 2011;3:11-12. (In Russ.).
18. Сухарев А.В., Гутка В.О., Патрушев А.В., и др. Комбинированная наружная терапия дерматитов, осложненных вторичной инфекцией. *Con Med. Дерматология.* 2012;3-4:25-28. Sukharev AV, Gutka VO, Patrushev AV, et al. Combined external therapy of dermatitis, complicated by secondary infection. *Con Med. Dermatology.* 2012;3-4:25-28. (In Russ.).
19. Хардикова С.А. Рациональный выбор комбинированного топического глюкокортикостероида в условиях амбулаторного приема врача-дерматовенеролога. *Клиническая дерматология и венерология.* 2018;2:67-72. Khardikova SA. Rational choice of a coformulated topical glucocorticosteroid in treatment of dermatologic and venereologic outpatients. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya,* 2018;2:67-72. (In Russ.).

Поступила в редакцию 16.04.19

Received 16.04.19

Принята к печати 23.05.19

Accepted 23.05.19

Для заметок

АКРИДЕРМ®

ГК

- ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОЕ
- ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
- АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ
- ПРОТИВОГРИБКОВОЕ

ДЕЙСТВИЯ

4

~~Краснота~~
~~Зуд~~
~~Воспаление~~
~~Инфекция~~

АКРИДЕРМ® ГК



Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ