

Рандомизированное, сравнительное исследование долгосрочной эффективности 5% крема имихимод и обычных методов абляционной терапии при лечении наружных аногенитальных бородавок

Helmut SCHÖFER¹, Arndt VAN OPHOVEN², Ulrike HENKE¹, Tamara LENZ³, Angelika EUL⁴

1 Department of Dermatology and Venerology, University Hospital, J.W. Goethe University Theodor-Stern Kai 7, D-60596 Frankfurt/M, Germany

2 Department of Urology, University Hospital of Münster, Germany

3 Statistical Consulting, Mannheim, Germany Medical Consulting, Velen, Germany

Reprints: H. Schöfer Schoefer@em.uni-frankfurt.de

Обычные методы абляционной терапии наружных аногенитальных бородавок сопровождаются высоким процентом рецидивов. В данном исследовании стойкая элиминация бородавок после абляции сравнивалась с таковой после применения 5% крема имихимод и комбинации обоих методов. Это трехгрупповое, открытое, рандомизированное клиническое исследование, сравнивающее только абляцию (Группа А), монотерапию 5% кремом имихимод (Группа В) и комбинацию абляции и последующего местного использования имихимода (Группа С). Пациенты, у которых аногенитальные бородавки полностью разрешились, в дальнейшем наблюдались в течение 6 месяцев для оценки длительности элиминации. Через 3 месяца наблюдения у 83,9% (73/87), 93,8% (90/96) и 91,7% (66/72) пациентов в группах А, В, С соответственно не отмечено рецидивов бородавок аногенитальной области. Через 6 месяцев отсутствие рецидива отмечено у 73,6% (64/87), 93,7% (89/95) и 91,5% (65/71) пациентов (значение “р” для группы А против В и С, каждое “р” < 0,004 в пользу групп терапии имихимодом). Имихимод крем 5% в качестве монотерапии или в комбинации с абляцией оказался эффективнее только абляционной терапии в уменьшении частоты рецидивов успешно излеченных бородавок аногенитальной области.

Ключевые слова: абляционная терапия, аногенитальные бородавки, сравнительное исследование, 5% крем имихимод, уровень рецидивов, длительная эффективность.

Обычные методы абляционной терапии аногенитальных бородавок характеризуются высоким уровнем первоначальной элиминации, но также достаточно высоким уровнем рецидивов (до 60% в течение нескольких месяцев после лечения) [1-3]. Напротив, имихимод, новый иммуномодулятор, устраняющий аногенитальные бородавки более чем в 50% случаев, характеризуется низким уровнем рецидивов (13-19%). Данный эффект отмечен при использовании имихимода 3 раза в неделю до полного устранения всех видимых аногенитальных бородавок [4, 5].

Местное применение имихимода приводит к увеличению продукции интерферонов (альфа и гамма) и других Th1-цитокинов в коже людей, инфицированных папилломавирусом. Это стимулирует клеточный иммунитет против вирусных инфекций кожи [6, 7]. На основании этого механизма действия высказано

предположение, что применение крема имихимод после абляционной терапии может способствовать стойкой элиминации аногенитальных бородавок после их успешной терапии. Первое открытое клиническое исследование комбинации этих методов терапии показало удивительно низкий уровень рецидивов, равный 7,3% [8].

Мы хотим представить результаты первого клинического исследования, сравнивающего длительную эффективность применения 5% крема имихимод и традиционной абляционной терапии. Основная цель исследования – выяснить, может ли 5% крем имихимод в виде монотерапии или в комбинации с любым методом абляционной терапии повысить стойкость элиминации бородавок в месте проведения терапии в течение шестимесячного периода наблюдения по сравнению с проведением только абляции.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование IIIb фазы, открытое, рандомизированное, трехгрупповое, многоцентровое, проведенное в 60 исследовательских центрах Германии за 21 месяц в 2001/2002 году. Исследователями были дерматологи ($n = 45$), гинекологи ($n = 9$), урологи ($n = 5$) и другие врачи ($n = 1$). После подписания информированного согласия пациенты были распределены на 3 группы в соотношении 2:3:2: Группа А, абляционная терапия; Группа В, монотерапия 5% кремом имихимод; Группа С, абляционная терапия с последующим местным применением 5% крема имихимод.

Рандомизация пациентов производилась с использованием находившейся в распоряжении спонсора исследования программы RPAS 3, версия 1.52, являющейся частью пакета программ EQUILA фирмы Episys Ltd., Великобритания. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и Правилами надлежащей клинической практики (ICH-GCP) и было одобрено локальными этическими комитетами.

Объекты исследования

В исследование вошли пациенты обоих полов в возрасте от 18 лет с наружными аногенитальными бородавками. Максимальная площадь поверхности бородавок была ограничена 2000 мм², а максимальная высота единичной бородавки 1 см. Критериями исключения являлись терапия 5% кремом имихимод в предшествующие 6 месяцев или любая терапия препаратами, содержащими интерферон, индукторы интерферона, иммуномодуляторы, пероральные противовирусные препараты (кроме ацикловира для супрессивной или эпизодической терапии герпетической инфекции), местное применение противовирусных препаратов в аногенитальной области, цитотоксические препараты, исследуемые препараты или другая терапия по поводу аногенитальных бородавок в течение 4 недель до первичного визита. Кроме того, из исследования исключались пациенты с внутренними бородавками аногенитальной области, бовеноидным папулезом, воспалительными поражениями кожи аногенитальной области, аутоиммунными заболеваниями, раком, ВИЧ-инфекцией, трансплантацией органов в анамнезе или нестабильными медицинскими состояниями, а также беременные и кормящие женщины.

Процедуры исследования

Исследование состояло из фазы лечения и шестимесячного периода наблюдения. Пациенты из группы А получали один из видов терапии — тот, который обычно использовался исследователем: электрокоагуляция, жидкий азот, лазерное или хирургическое удаление всех аногенитальных бородавок.

Процедуру можно было повторять через 4 недели до полного устранения всех видимых аногенитальных бородавок. Пациенты из группы В получали 5% крем имихимод 3 раза в неделю (8 ± 2 часа) перед сном до полного устранения бородавок, но не дольше 16 недель. Пациенты из группы С сначала использовали один из абляционных методов терапии, указанных в группе А, а после полного разрешения бородавок и заживления ран начинали терапию 5% кремом имихимод 3 раза в неделю в течение 12 недель.

В процессе местной терапии имихимодом в группах В и С у пациентов с интервалом в 4 недели оценивали исчезновение бородавок. В период последующего наблюдения, которое осуществляли через 1 месяц (только группа А), через 3 и 6 месяцев (во всех группах), вошли только те пациенты, у которых бородавки полностью разрешились.

Оценка эффективности и безопасности

Основным параметром эффективности было отсутствие бородавок к 3 месяцу периода наблюдения после окончания терапии. В дополнение к этому пациентов осматривали через 4 недели (только группа А) и через 6 месяцев после завершения лечения для оценки отсутствия рецидивов. Область воздействия определяли при начальном визите путем измерения каждой аногенитальной бородавки или группы бородавок и умножения двух наибольших перпендикулярных длин. Сумма полученных показателей представляла собой область воздействия, которая не должна была превышать 2000 мм².

Площади поверхности бородавок срисовывали на схему и нумеровали, а появление в ходе исследования любой новой бородавки вне области воздействия добавляли на схему при контрольном визите. Пациентов с рецидивом аногенитальных бородавок в области(ях) воздействия исключали из дальнейшего исследования.

Исследователи оценивали безопасность терапии имихимодом на каждом визите путем регистрации наличия и выраженности местных кожных реакций (эритема, отек, индурация, пузырьки, эрозии, язвы, образование чешуек или струпьев) по шкале от 0 до 3 (0 = нет, 1 = незначительная, 2 = умеренная, 3 = выраженная). Пациенты сообщали о таких симптомах, как зуд, жжение или боль, используя такую же шкалу. Показатели жизнедеятельности (артериальное давление, ЧСС) во время периода лечения регистрировали в группах, где применялся имихимод, а во время периода наблюдения — во всех группах. Побочные явления регистрировались во всех группах. Лабораторные исследования не проводили, за исключением теста на ВИЧ для всех пациентов и теста на беременность для женщин, рандомизированных в группы имихимода, проведенных в начале исследования.

Статистический анализ

Определение размера выборки произведено на основании опубликованных уровней рецидивов для различных методов терапии, использованных в этом исследовании. Для методов традиционной абляционной терапии уровень рецидивов был принят равным 25% [3]. По данным предыдущих исследований, уровень рецидивов при монотерапии 5% кремом имихимод составил 13% [4], а при комбинации лазерной коагуляции и имихимода – 7% [8]. Таким образом, мы сочли минимальную выборку в 223 пациента достаточной для оценки безопасности и эффективности. Пациенты были рандомизированы в группы в соотношении 2:3:2, поскольку в группе монотерапии имихимодом предполагался более низкий процент разрешения бородавок на первом этапе (группа В).

Основной параметр эффективности — безрецидивный период — оценивали у всех оставшихся в периоде наблюдения в соответствии с протоколом пациентов, аногенитальные бородавки у которых разрешились. Оценку безопасности проводили у всех пациентов, включенных в исследование и получивших хотя бы одну дозу препарата (ITT-выборка). Статистический анализ произведен с использованием статистического пакета программ SAS Version 8.1.

Результаты

Исходные показатели

Всего было скринировано 377 пациентов, 19 из них были исключены до начала исследования, в основном вследствие отзыва информированного согласия ($n = 14$) или из-за соответствия критериям исключения. Остальные 358 пациентов составили ITT выборку (диаграмма, рисунок 1). Исходные показатели и демографические данные представлены в таблице 1. Около 71% пациентов были мужчинами, средний возраст составил 33,1 года (интервал 18–73). Из 254 мужчин 28,7% были обрезаны, а 49% из 104 женщин принимали оральные контрацептивы. Около 50% пациентов на момент исследования курили.

Отсутствие эффекта в конце периода лечения: $n = 2$ бородавки не разрешились после абляции; $n = 3$ рецидив во время терапии имихимодом. * Месяц 6, группа В: данные пациента, пришедшего на визит без рецидива, потеряны и исключены из анализа.

Средняя длительность данного эпизода заболевания составила 2 месяца (25% перцентиль: 1 месяц; 75% перцентиль: 6 месяцев). Наиболее распространенная локализация бородавок – крайняя плоть/головка и тело полового члена у мужчин, вульва у женщин. Около 43% пациентов ранее получали терапию по поводу аногенитальных бородавок, причем чаще всего использовались абляционные методы или сочетание абляционных и химических методов терапии. Статистическая разница

между группами отмечена только в отношении площади поверхности бородавок ($p = 0,0328$, тест Краскелла-Уоллиса), наименьшая поверхность наблюдалась в группе В (105,4 мм²), наибольшая – в группе С (180,3 мм²). Площадь поверхности бородавок была достоверно больше у женщин ($p = 0,0022$, двухвыборочный тест Вилкоксона, t приближение).

В начале исследования все пациенты заполнили опросники по анамнезу заболевания. Среди пациентов, получавших в прошлом лечение по поводу аногенитальных бородавок (43%), около 45% ($n = 65$) прошли успешный курс терапии в течение предшествовавших 6 месяцев, но только 19,7% заявили, что довольны предыдущей терапией.

Период лечения: эффективность терапии и причины исключения

Наиболее частым методом терапии в группах А и С была (69% и 63%) электрокоагуляция, за которой следуют различные виды лазерокоагуляции, терапия жидким азотом и хирургическое иссечение кондилом. Большинству пациентов потребовалась только одна процедура, оставшимся было проведено до 4 сеансов абляционной терапии. Из всех 358 пациентов ITT выборки полное разрешение бородавок отмечено у 92% (92/100) в группе А, 65% (100/155) в группе В и 73% (75/103) в группе С (Рисунок 1. Распределение пациентов).

Всего 91 пациент (25,4%) (группа А, $n=8$; группа В, $n=55$; группа С, $n=28$, таблица 2) или выбыли из исследования во время периода лечения, или не отметили исчезновение бородавок к концу периода терапии, причем количество мужчин оказалось значительно больше, чем женщин ($p < 0,001$, точный тест Фишера). Персистирование бородавок послужило наиболее частой причиной исключения пациентов из исследования в группах А ($n = 7/8$) и В ($n = 24/55$), в то время как в группе С большинство пациентов выбыли по другим причинам ($n = 23/28$; выбыло в период лечения вследствие несоблюдения схемы применения и т.д.). У остальных 5 пациентов из группы С, завершивших период лечения, бородавки не разрешились. Из них у 2 бородавки не исчезли после абляционной терапии, а у трех отмечен рецидив в течение 12-недельного периода терапии 5% кремом имихимод. Они были исключены из периода наблюдения в соответствии с протоколом. 16 пациентов (по 8 в группах В и С) преждевременно завершили исследование вследствие появления местных кожных реакций при применении 5% крема имихимод. Всего у 267 пациентов, завершивших период лечения, бородавки исчезли. Они вошли в период наблюдения ($n = 92, 100, 75$ для групп А, В, С) для оценки долгосрочной эффективности.

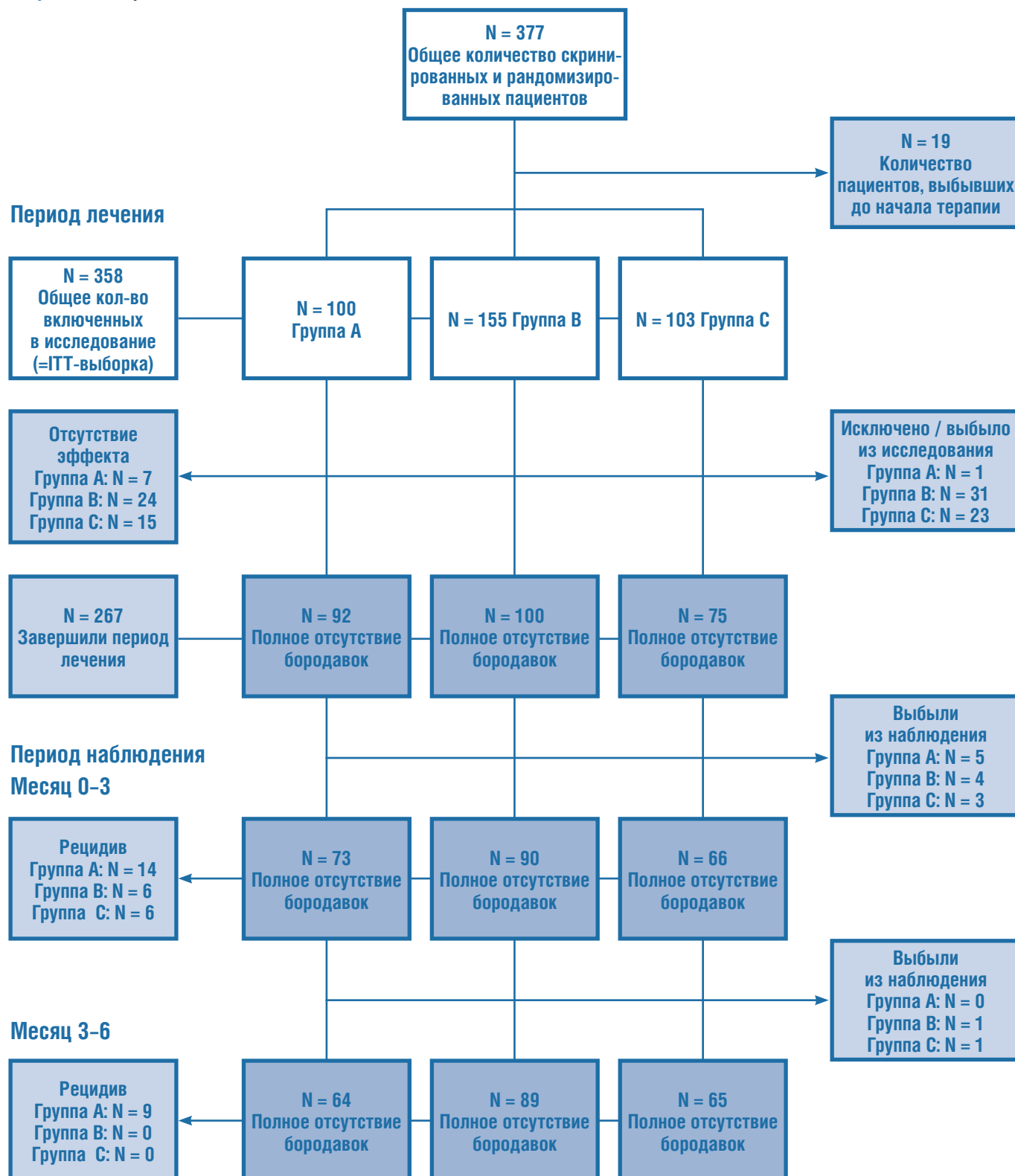
Отсутствие рецидивов на 3 и 6 месяцев наблюдения

12 пациентов выбыли до истечения 3 месяцев периода наблюдения и были исключены из исследования ($n = 5, 4, 3$ для групп А, В, С) в соответствии с протоко-

лом. Отсутствие рецидивов через 3 месяца отмечено у 89,8% всех пациентов. Распределение по группам выглядит следующим образом: группа А – 83,9%; группа В – 93,8%; группа С – 91,7%. Различия между группой А и группами В и С на 3-й месяц приблизились к статистической значимости (общий тест Хи-квадрат между группами, $p = 0,074$; Хи-квадрат тест для групп А и В, $p = 0,033$; тест для групп А и С $p = 0,142$).

На момент заключительного обследования через 6 месяцев 14 пациентов выбыли из наблюдения и были исключены из анализа ($n = 5, 5, 4$ для групп А, В, С). Кроме того, один пациент выбыл из исследования в промежутке между 3 и 6 месяцам в группе С, и для одного пациента из группы В данные об эффективности не были зафиксированы во время визита на 6-м месяце наблюдения (таблица 2). Количество безрецидивных слу-

Рисунок 1. Распределение пациентов.



чаев распределилось по группам следующим образом: группа А – 73,6%; группа В – 93,7%; группа С – 91,5%. Различия между группой А и группами В и С через 6 месяцев были статистически достоверными (общий тест Хи-квадрат, межгрупповые различия, $p < 0,001$; Хи-квадрат тест для групп А и В, $p < 0,001$; тест для групп А и С, $p < 0,004$).

Дополнительные параметры эффективности

Из 253 пациентов, у которых бородавки исчезли после лечения, при обследовании через 6 месяцев у 86,2% ($n = 218$) рецидивов не выявлено. Кроме того, представляет интерес сравнение процента безрецидивных случаев к концу периода наблюдения у всех пациентов, прошедших рандомизацию. Из 358 пациентов, прошедших рандомизацию, 218 (60,9%) успешно излечились, у них не было отмечено рецидива аногенитальных бородавок к 6 месяцу периода наблюдения после завершения терапии. Распределение этих пациентов по группам выглядит следующим образом: группа А – 64,0% (64/100); группа В – 57,4% (89/155); группа С – 63,1% (65/103). Не отмечено статистически достоверной разницы между группами А, В и С по данному показателю (общий тест Хи-квадрат для всех групп, $p > 0,49$; Хи-квадрат тест для групп А и В, $p = 0,295$; тест для групп А и С, $p = 0,895$).

Рецидив отмечен у 23 пациентов в группе А и у 6 пациентов в группах В и С соответственно. Однако рецидивы возникли в разное время периода наблюдения: через месяц (только в группе А) рецидив аногенитальных бородавок возник у 8 пациентов. Через 3 месяца в каждой из трех терапевтических групп рецидив бородавок возник у шести пациентов, в то время как за период с 3 по 6 месяцев рецидивы аногенитальных бородавок выявлены только в группе А ($n = 9$). Количество безрецидивных случаев за период с 3 по 6 месяцев в группах В и С составило 100%, в то время как в группе А это количество составило только 87,7% (64/73). Отмечена статистически

достоверная разница между терапевтическими группами в пользу имихимода (общее $p < 0,001$, точный тест Фишера). Рецидивы и их отсутствие представлены на рисунке 2.

Для выяснения связей между зависимой переменной «рецидив успешно излеченных аногенитальных бородавок в области терапии» и различными независимыми переменными (пол, возраст, общая площадь поверхности бородавок в начале терапии, расположение бородавок, предыдущие методы терапии, продолжительность данного эпизода заболевания, обрезание, курение, сопутствующие заболевания или прием препаратов) был проведен простой логистический регрессионный анализ. На визите в конце 3 месяца периода наблюдения у женщин и обрезанных мужчин результаты лечения показали нам несколько лучшими. По всем другим показателям в любой момент исследования статистически достоверной разницы не отмечено. В частности, не выявлено статистически значимой связи между площадью поверхности бородавок и отсутствием рецидивов. Кроме того, вследствие малого количества пациентов с рецидивами в обеих группах, получавших абляционную терапию, не представляется возможным оценить различие между видами абляционных процедур.

Оценка безопасности

Всего зафиксировано 185 нежелательных явлений, 7 из которых расценены как серьезные, но не связанные с приемом препарата. Смертей в ходе исследования не зафиксировано. 18 незначительных побочных реакций в группах В и С были расценены как связанные с приемом препарата, и в основном это были локальная экзема и жжение. Четыре нежелательных явления привели к исключению из исследования, три из них были, возможно, связаны с приемом препарата (выраженный зуд, экзема в области нанесения препарата, а также жар, головная боль и боли в мышцах у одного пациента), а одно не было

Таблица 1. Исходные характеристики (выборка ИТТ).

	Группа А	Группа В	Группа С
	Абляция	Имихимод	Абляция+имихимод
Кол-во пациентов	100	155	103
Пол			
мужской: кол-во (%)	71 (71,0)	114 (73,5)	69 (67,0)
женский: кол-во (%)	29 (29,0)	41 (26,5)	34 (33,0)
Средний возраст (лет)	32,0	32,8	34,4
Площадь бородавок: средняя	142,2	105,5	180,3
мм² (размах)	(4-1960)	(1-1912)*	(2-1354)
Средняя длительность настоящего эпизода: мес. (размах)	4,7 (0-39)	4,2 (0-74)	7,2 (0-121)**
Предыдущая терапия: кол-во пациентов (%)	36 (36,0)	68 (43,9)	49 (47,6)

* $p = 0,0328$, тест Краскелла-Уоллеса. ** Статистически достоверная разница не определялась.

связано с приемом препарата (автокатастрофа). Других системных нежелательных явлений отмечено не было, как и значительных изменений со стороны показателей жизнедеятельности во время периодов лечения и наблюдения. Наиболее частыми местными кожными реакциями при использовании 5% крема имихимод были эритема и эрозии, наблюдавшиеся у 56,7% и 18,5% пациентов на 4 неделе и у 44% и 12% пациентов на 16 неделе. На 4 неделе терапии пациенты, получавшие имихимод, сообщили о появлении зуда (38%), жжения (37%) и боли (18%) в области нанесения. У пациентов, прошедших обследование через 16 недель, частота этих симптомов составила 24%, 26% и 16% соответственно. Частота развития местных кожных реакций и симптомов через 4 недели представлена на рисунке 3. Выраженность болевого синдрома при лечении, напрямую сравнивавшаяся в группе С, получавшей абляционную терапию и имихимод, не отличалась в группах и между полами ($p > 0,05$, тест Краскелла-Уоллеса и двухвыборочный знаково-ранговый критерий Вилкоксона). Интенсивность кожных реакций варьировала от незначительной до умеренной, только в 10% случаев она была расценена как тяжелая. 16 пациентов (6,2% из 258 пациентов), по 8 в каждой группе, получавшей имихимод, выбыли из исследования вследствие местных кожных реакций (таблица 2). Это составляет 11,5% от всех 139 пациентов, выбывших в ходе исследования. Статистически достоверной разницы между группами, получавшими имихимод, выявлено не было.

Таблица 2. Причины исключения (может быть несколько).

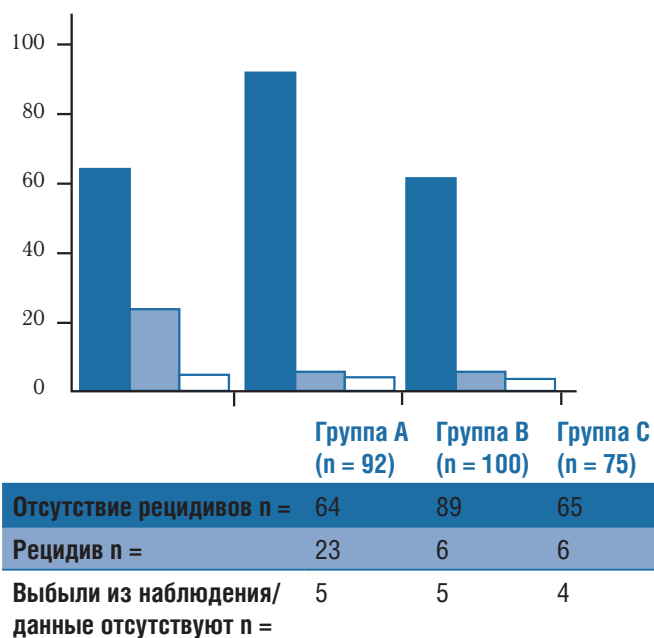
	Группа А	Группа В	Группа С
Общее количество включенных пациентов, n =	100	155	103
Неполное исчезновение аногенитальных бородавок после лечения	7	24	2
Рецидив аногенитальных бородавок во время лечения	-	-	3
Нежелательные явления: местные кожные реакции на исследуемый препарат	-	8	8
Другие нежелательные явления, связанные с процедурами исследования	0	2	1
Несоблюдение	5	15	13
- Расписания визитов	-	2	0
- Правил приема препарата	1	3	0
- Других параметров			
Другие причины (личные, неизвестные и т.д.)	4	19	11
Общее количество пациентов, исключенных/выбывших из периода наблюдения			
- До окончания периода лечения	1	31	23
- Неэффективность терапии	7	24	5
- Во время периода наблюдения (рецидивы исключены)	5	5*	4

* n = 4 выбыли из периода наблюдения + n = 1 отсутствуют данные об эффективности на визите через 6 месяцев.

Обсуждение

Для первичной терапии наружных аногенитальных бородавок применяются различные методы абляции, выполняемые врачом. Чтобы избежать боли при прове-

Рисунок 2. Длительная эрадикация и рецидив бородавок в течение 6 месяцев периода наблюдения (% пациентов).



дении абляционной терапии может потребоваться местная или системная анестезия, кроме того, иногда возникают осложнения со стороны раны, бактериальная инфекция, гипо- или гиперпигментация и рубцы. Зачастую для удаления всех аногенитальных бородавок требуется не одна процедура. Основным недостатком терапии считается высокий процент рецидивов, который, по данным клинических исследований, составляет 24% после электрокоагуляции, 0-39% после терапии жидким азотом, <7-45% после лазерной коагуляции и 0-29% после хирургического иссечения [3, 9]. Предполагаемой причиной является то, что любой деструктивный метод удаляет только видимые аногенитальные бородавки, не влияя на вызывающий их вирус папилломы человека (ВПЧ). Поэтому были предприняты попытки улучшения долгосрочной эффективности путем усиления иммунного ответа в коже добавлением интерферона. Однако результаты исследований были неоднозначными [10].

Предполагается, что имихимод – молекула имидазохинолина – может оказывать стимулирующий эффект как на врожденный, так и на приобретенный иммунитет путем стимуляции Toll-подобного рецептора-7 (TLR-7), ключевого фактора врожденного иммунитета, расположенного в основном на дендритных клетках и макрофагах. Выделяющиеся вследствие этого в больших количествах интерферон и интерлейкин-12 стимулируют иммунный ответ против вирусных и бактериальных инфекций [11]. Более того, улучшается приобретенный клеточный иммунитет путем повышения миграции и презентации антигенов клетками Лангерганса [12].

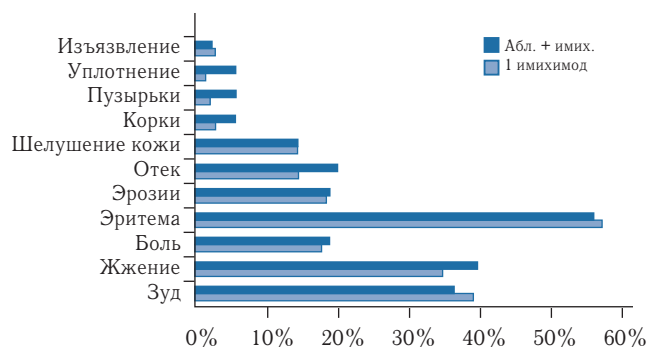
Применение 5% крема имихимод 3 раза в неделю не только оказалось эффективным для первичной терапии наружных аногенитальных бородавок, но и сопровождалось низким процентом рецидивов [4, 5]. В первом открытом исследовании долгосрочной эффективности комбинированной терапии после лазерной коагуляции аногенитальных бородавок для предотвращения рецидивов дополнительно применяли трехмесячный курс терапии 5% кремом имихимод. Процент рецидивов на 3-й месяц после терапии составил 7,3%, а в период между 3 и 6 месяцами после терапии рецидивов отмечено не было. Отмечена хорошая переносимость 5% крема имихимод после лазерной абляции [8].

Данное трехгрупповое, рандомизированное исследование с параллельными группами было разработано для подтверждения безопасности и долгосрочной эффективности 5% крема имихимод. Отсутствие рецидива аногенитальных бородавок анализировали после применения 5% крема имихимод как в виде монотерапии, так и в комбинации с абляцией и сравнивали с эффективностью терапии аногенитальных бородавок только путем абляции. В период последующего наблюдения вошли только те пациенты, аногенитальные бородавки у которых полностью разрешились в процессе лечения. Для достижения эквивалентного количества пациентов во всех группах к началу периода наблюде-

ния пациенты рандомизированы в группы лечения в соотношении 2:3:2, поскольку предполагали, что монотерапия 5% кремом имихимод будет сопровождаться более низким процентом исчезновения бородавок. Это предположение, основанное на результатах пилотного, плацебо-контролируемого клинического исследования [4], было подтверждено уровнем первичной эрадикации бородавок, который составил 92% в группе А (только абляция) и 65% в группе В (монотерапия имихимодом). При проведении комбинированной терапии представляется целесообразным дожидаться заживления раны после абляции. Не имеется современных данных клинических исследований о применении крема у пациентов с наружными аногенитальными бородавками сразу же после абляционной терапии.

Процент безрецидивных случаев в течение 6 месяцев во всех трех группах был достаточно высок и составил 73,6% (А), 93,7% (В) и 91,5% (С). Таким образом, у пациентов с разрешившимися бородавками, получавших 5% крем имихимод в виде монотерапии или после абляции, процент безрецидивных случаев был выше. Интересно, что рецидив бородавок после абляции, по-видимому, происходит в течение более длительного периода времени, чем после применения имихимода. Процент рецидивов через 3 месяца составил 16,1% (А), 6,3% (В) и 8,3% (С). Аналогично с приведенными ранее данными исследования по результатам лазерокоагуляции [8], рецидивов в обеих группах, получавших 5% крем имихимод, на 3-6 месяцев отмечено не было, а разница между группой А и другими группами была статистически значимой. На эти показатели может несколько повлиять систематическая ошибка, возникающая вследствие проведения клинической оценки в различные моменты времени периода наблюдения. Тем не менее, дополнительный визит в группе А через 4 недели после проведения лечения оказался клинически целесообразным, поскольку основной процент рецидивов после абляционной терапии возникает через короткий период времени, в данном случае не стоит медлить с назначением дополнительной терапии. На практике это предположение было подтверждено относительно высоким процентом рецидивов в ближайшем периоде в группе А.

Рисунок 3. Местные реакции на коже и в зоне абляции на 4 неделю терапии.



Понятно, что на данное клиническое исследование определенные ограничения налагал открытый дизайн, который, однако, был неизбежен. Невозможно провести сравнение абляционной и медикаментозной терапии слепым методом. Поскольку целью данного исследования не являлась первичная оценка эффективности использованных методов, которая хорошо отражена в литературе, не была сформирована и группа плацебо-терапии. Для исключения любой возможной систематической ошибки пациентов рандомизировали в группы терапии путем обратного слепого метода. Тем не менее, обнаружилось нарушение равновесия по одному исходному показателю. Средняя площадь аногенитальных бородавок в группе В была достоверно ниже, чем в других группах терапии, что, возможно, привело к систематической ошибке при расчете уровня первичной эрадикации в пользу группы, получавшей монотерапию имихимодом. Тем не менее, поскольку основной целью исследования было выяснение именно долгосрочной эффективности в течение 6 месяцев периода дальнейшего наблюдения у пациентов с разрешением бородавок после лечения, этой разницей можно пренебречь.

Результаты данного исследования говорят о том, что среди пациентов, прошедших успешный курс терапии, уровень рецидивов аногенитальных бородавок был ниже среди пациентов, получавших имихимод, по сравнению с теми, которым была проведена только абляционная терапия. Это подтверждает гипотезу о том, что хотя уровень немедленной эрадикации после абляционной терапии и выше по сравнению с применением 5% крема имихимод, более высокий уровень рецидивов после абляции уравнивает число пациентов без бородавок при обоих методах к концу 6 месяца после лечения. Таким образом, в клинической практике комбинацию абляции и последующего применения 5% крема имихимод при терапии аногенитальных бородавок следует предпочесть любому из видов монотерапии.

Acknowledgements. The authors would like to gratefully acknowledge the contribution of the investigators participating in the study: Dr. U. Ammann, Lingen; Dr. O. Barsom, Baden-Baden; Dr. T.-H. Bauer, Fellbach; H.-C. Braun, Hamburg; Dr. H. Brüning, Kiel; Dr. R. Drunken- mölle, Halle; Dr. H. Engelke, Husum; Dipl.med. T.-M. Ernst, Berlin; Dr. K. Fritz, Landau; Dr. A. Frommer, Günzburg; Dr. G.G. Gerhardt, Neumünster; Dr. H. Grenz, Friedberg; Dr. W. Halbig, Kaarst; Dr. A. Heinzelmann, Verl; P. Hoch, Quickborn, Prof. Dr. H. Hofmann, München; Dr. H. Jessen, Berlin; Dr. U. Karsten, Geesthacht; Dr. J. Kirsch, Mannheim; Dr. M. Klosok- Romanowski, Hamburg; Dr. K.-O. Knaust, Bad Oeynhausen; Dr. D. Konietzko, Bamberg; P. Krolak, Wuppertal; Dr. G. Kurzhls, Wangen, Dr. Ch. Kühler- Obarius, Hamburg; Dr. B. Laux, Augsburg; Dipl. med. F. Leistner, Erfurt; Dr. R. Leitz, Stuttgart; Dr. D. Lucka, Bremen; PD Dr. G.-A. Lutz, Wesseling; Dr.

K.-G. Meyer, Berlin; Dr. C.-P. Möller, Hamburg; Dr. T. Neudeck, Ansbach; Dr. K.T. Nimri, Goch; Dr. C. Nüchel, Mönchengladbach; Dr. D. Peiler, Essen; Dr. A. Petry, Gelsenkirchen; Dr. G. Popp, Augsburg, Dr. D. Prause, München; Dr. H. Reupke, Berlin; Dr. H. Richter, Düsseldorf; Dr. A. Rothaar, Berlin; Dr. T.H. Rüter, Kiel; Dr. T. Schaefer, Köln; Dr. H.-E. Schlaak, Schleswig; Dr. F. Schumann, Wertheim; Dr. T. Stuhler, Frankfurt; Prof. Dr. T. Tüting, Bonn; Dr. P. Uhl, Berlin; Dr. J. Weihe, Berlin; Dr. E. Welker, Berlin; Dr. A. Weller, Schwäbisch-Gmünd; Prof. Dr. J. Weiß, Hannover; OMR Dr. H.-J. Wolf, Markkleeberg. We also want to thank Drs. T. Greis and E. Will (3M Medica) for the effort in monitoring the study sites.

The study was supported by 3M Medica, Neuss, Germany. Disclosure: Prof. Schüfer has served as principal investigator and a speaker for 3M Medica. Dr Eul was an employee of 3M Medica. Dr. van Ophoven and Dr. Henke were investigators in the study and Dr. Lenz performed the statistical analyses as a freelance biostatistician

Список литературы

1. von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV-associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Inf* 2000; 76: 162-8.
2. von Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). *Eur J Dermatol* 2001; 11(6): 598-603.
3. Beutner KR, Wiley DJ. Recurrent external Genital Warts: A Literature Review. *Papillomavirus Report* 1997; 8(3): 69-74.
4. Edwards L, Ferenczy A, Baker D, Owens ML, Fox TL, Hougham AJ, Schmitt KA. Self-administered Topical 5% Imiquimod Cream for External Genital Warts. *Arch Dermatol* 1998; 134: 25-30.
5. Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, Fox TL, Owens ML, Douglas JM. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 230-9.
6. Stanley MA. The Imidazoquinolines-mechanism of action and therapeutic potential in HPV-associated disease. *Papillomavirus Report* 2005; 16(3): 141-6.
7. Tyring SK, Arany I, Stanley MA, Tomai MA, Miller RL, Smith MH, McDermott DJ, Slade HBA. Randomised, Controlled, Molecular Study of Condylomata acuminata Clearance During Treatment with Imiquimod. *J Infect Dis* 1998; 178: 551-5.
8. Hoyne UB, Hagedorn M, Schindler A-E, Schneede P, Hopfenmüller W, Schorn K, Eul A. Effect of adjuvant imiquimod 5% cream on sustained clearance of anogenital warts following laser treatment. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002; 10: 79-88.
9. Stone KM, Becker TM, Hadgu A, Kraus SJ. Treatment of external genital warts: a randomized clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. *Genitourin Med* 1990; 66: 16-9.
10. Czelusta AJ, Evans T, Arany I, Tyring SK. A guide to Immunotherapy of Genital Warts - Focus on Interferon and Imiquimod. *BioDrugs* 1999; 11(5): 319-32.
11. Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O. Small antiviral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-signaling pathway. *Nat Immunol* 2002; 3(2): 196-200.
12. Suzuki H, Wang B, Shivji GM, Toto P, Amerio P, Tomai MA, Miller RL, Sauder DN. Imiquimod, a Topical Immune Response Modifier, Induces Migration of Langerhans Cells. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 135-41.