https://doi.org/10.25208/vdv16845

Check for updates

Оценка терапевтической эквивалентности препаратов, содержащих аморолфин гидрохлорид: результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования

© Самцов А.В.[1]*, Аравийская Е.Р.[2], Котрехова Л.П.[3]

[1] Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
[3] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Микоз стоп — широко распространенная поверхностная грибковая инфекция кожи. Одним из топических препаратов, продемонстрировавших свою эффективность в терапии микозов, является аморолфин.
Цель исследования. Оценить и сравнить эффективность нового препарата аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) с зарегистрированным в странах Европейского союза препаратом аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция) при терапии микоза стоп.
Методы. Открытое рандомизированное многоцентровое исследование III фазы проводилось с участием взрослых пациентов с микозом стоп. Пациенты 1 раз/сут в течение 28 дней наносили препарат аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) или препарат аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция) на пораженные участки кожи. Основной анализ эффективности проводили на 42-й день (± 4 дня) после начала терапии, оценивая микологическое (по результатам исследования соскоба кожи с гидроксидом калия) и клиническое (по результатам оценки степени тяжести симптомов и признаков) выздоровление.
Результаты. В исследовании были рандомизированы 101 пациент в группу 1 — аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) и 99 пациентов в группу 2 — аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция). Терапевтическая эквивалентность препаратов исследования подтверждена по показателю доли участников, у которых на фоне терапии к 42-му дню отмечено выздоровление (микологическое и клиническое), составившей 95,0% в группе 1 и 97,0% в группе 2. Межгрупповая разница долей составила –1,97% (90%-й доверительный интервал: –6,54; 2,60). Верхняя и нижняя границы 90%-го доверительного интервала находились в рамках установленной границы эквивалентности 0,2 ($p < 0,0001$). Среди всех зарегистрированных нежелательных явлений только три было связано с исследуемой терапией: реакция в месте нанесения препарата, эритема и зуд у пациентов в группе 2. Группы терапии не различались статистически значимо по частоте нежелательных явлений.
Заключение. Показана терапевтическая эквивалентность препарата аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) и препарата аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция). Профили безопасности препаратов приемлемы и сопоставимы.

Ключевые слова: **микоз стоп; аморолфин; крем; клиническое исследование**
Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Источник финансирования: исследование проведено при финансовой поддержке компании «Гленмарк Фармасьютикалз Лимитед» (Glenmark Pharmaceuticals Limited), Мумбаи, Индия; представитель спонсора в Российской Федерации — ООО «Гленмарк Импэкс», Москва, Россия. Это никаким образом не повлияло на мнение авторов.
Для цитирования: Самцов А.В., Аравийская Е.Р., Котрехова Л.П. Оценка терапевтической эквивалентности препаратов, содержащих аморолфин гидрохлорид: результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(1):98–108. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16845

CC BY NC

https://doi.org/10.25208/vdv16845

Evaluation of therapeutic equivalence of amorolfine hydrochloride-containing drugs: results of an open-label randomized multicenter study

© Alexey V. Samtsov[1]*, Elena R. Araviiskaia[2], Lubov P. Kotrekhova[3]

[1] Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia
[2] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia
[3] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Background. Tinea pedis is a common superficial fungal skin infection. Amorolfine is one of the topical agents that have demonstrated efficacy in the treatment of mycoses.
Aims. To assess and compare the efficacy of a new agent amorolfine 0.25% cream (Glenmark Pharmaceuticals Ltd., India), versus amorolfine 0.25% cream (Galderma Laboratory, France), registered in the European Union, in the treatment of tinea pedis.
Methods. This open-label, randomized, multicenter, phase III study was conducted with adult patients with tinea pedis. Patients had once-daily amorolfine 0.25% cream (Glenmark Pharmaceuticals Ltd., India) or amorolfine 0.25% cream (Galderma Laboratory, France) applications to the affected skin areas for 28 days. The primary efficacy analysis was performed on the 42nd (± 4) day from the start of therapy, evaluating mycological (based on the results of a potassium hydroxide examination of skin scraping) and clinical (based on the results of symptoms and signs severity assessment) recovery.
Results. In this clinical study, 101 patients were randomized to the group 1 — amorolfine 0.25% cream (Glenmark Pharmaceuticals Ltd., India) and 99 patients to the group 2 — amorolfine 0.25% cream (Galderma Laboratory, France). The therapeutic equivalence of the study drugs was confirmed by the percentage of participants recovering as a result of therapy (mycological and clinical) by day 42, amounted to 95.0% in the group 1 and 97.0% in the group 2. The intergroup difference was –1.97% (90% confidence interval: –6.54; 2.60). The upper and lower limits of 90% confidence interval were within the established equivalence margin of 0.2 (p < 0,0001). Among all registered adverse events, there were only 3 treatment-related associated: reaction at the site of application, erythema, and itching in group 2. There were no statistically significant differences between the groups in the incidence of adverse events.
Conclusions. This study demonstrated the therapeutic equivalence of amorolfine 0.25% cream (Glenmark Pharmaceuticals Ltd., India) and amorolfine 0.25% cream (Galderma Laboratory, France). The safety profiles of the study drugs were acceptable and comparable.

Keywords: **tinea pedis; amorolfine; skin cream; clinical trial**

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source: the study was conducted with the financial support of Glenmark Pharmaceuticals Limited, Mumbai, India; representative of the sponsor in the Russian Federation — Glenmark Impex LLC, Moscow, Russia. This did not in any way influence the opinion of the authors.

For citation: Samtsov AV, Araviiskaia ER, Kotrekhova LP. Evaluation of therapeutic equivalence of amorolfine hydrochloride-containing drugs: results of an open-label randomized multicenter study. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(1):98–108. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16845

Обоснование

Микоз стоп (tinea pedis, «стопа атлета») — поверхностная грибковая инфекция кожи стоп, вызываемая преимущественно дерматофитами. Наиболее частыми возбудителями являются *Trichophyton spp.*, менее распространенными — *Epidermophyton spp.* и *Microsporum spp*. Реже возбудителями выступают не относящиеся к дерматофитам *Neoscytalidium spp.*, *Scopulariopsis spp.*, *Fusarium spp.*, *Cylindrocarpon spp.* и дрожжевые грибы (преимущественно *Candida spp.*) [1]. По проведенным оценкам глобальная распространенность микоза стоп составляет приблизительно 3%, однако риск заражения человека в течение его жизни достигает 70% [1–3]. Заболевание чаще встречается у мужчин, лиц пожилого возраста и лиц с определенными сопутствующими заболеваниями (например, сахарным диабетом, иммунодефицитом, заболеваниями периферических сосудов, атопическим дерматитом, псориазом, ожирением) [1, 2, 4].

Микоз стоп имеет различные клинические проявления в зависимости от типа возбудителя и иммунного статуса пациента (от умеренного шелушения на фоне слабой гиперемии до множественных экссудативных элементов и язв), вызывает зуд, болевые ощущения и появление неприятного запаха, снижает качество жизни [4–6]. На фоне заболевания часто возникают осложнения (например, пиодермия, микотическая экзема, аллергический дерматит, онихомикоз и микоз других частей тела) [1, 4], поэтому своевременное лечение необходимо как для облегчения состояния пациента, так и для снижения риска возможных осложнений [1].

Лечение микоза стоп преимущественно проводится топическими антимикотическими препаратами в форме кремов, лосьонов, гелей, спреев разных фармакологических групп (азолы, бензиламины, аллиламины, полиеновые антибиотики и др.) [1, 5, 7]. Системную терапию или совместное применение местной и системной терапии используют только при тяжелой степени заболевания, наличии осложнений, отсутствии реакции на топические препараты или для пациентов с ослабленным иммунитетом [1, 2].

Одним из топических препаратов, продемонстрировавших свою эффективность в терапии микозов, является аморолфин [1]. Препарат представляет собой производное морфолина широкого спектра действия, обладающее высокой фунгистатической и фунгицидной активностью (минимальная ингибирующая концентрация < 2 мкг/мл *in vitro*) в отношении целого ряда микроорганизмов, включая дерматофиты (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton spp.*), дрожжевые грибы (*Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Malassezia spp.*), плесневые грибки (*Hendersonula spp.*, *Alternaria spp.*, *Scopulariopsis spp.*), а также грибы из семейства Dematiaceae (*Cladosporium spp.*, *Fonsecaea spp.*, *Wangiella spp.*) и диморфные грибы (*Coccidioides spp.*, *Histoplasma spp.*, *Sporothrix spp.*). Механизм действия основан на ингибировании роста клеточной мембраны грибов при воздействии на биосинтез стеролов, которое вызывает накопление атипичных стерических стеролов и уменьшает количество эргостерола [8–10]. Аморолфин продемонстрировал безопасность и эффективность в клинических исследованиях [11–13] и широко используется во многих странах мира для местного применения при лечении микозов кожи и ногтей различной этиологии в нескольких лекарственных формах — крем, лосьон и лак для ногтей [14, 15].

Препарат аморолфин крем 0,25% разработан компанией «Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия, как воспроизведенный по отношению к референтному препарату аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция), реализуемому в странах Европейского союза в качестве лекарственного средства для этиотропной терапии вызванных дерматофитами дерматомикозов стоп, кистей, гладкой кожи и кожных складок, паховых дерматофитий и разноцветного (отрубевидного) лишая [10].

В статье представлены результаты открытого рандомизированного клинического исследования по изучению эффективности и безопасности препарата аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) (группа 1) в сравнении с препаратом аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция) (группа 2) при лечении микоза стоп.

Цель исследования — оценить и сравнить эффективность препарата аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) с препаратом аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция) в контексте выздоровления (клинического и микологического) на фоне топической терапии микоза стоп.

Методы

Дизайн исследования

Открытое рандомизированное многоцентровое исследование III фазы с активным контролем в параллельных группах проведено с участием пациентов с микозом стоп для оценки терапевтической эквивалентности препаратов. Дизайн исследования представлен на рис. 1. До начала проведения каких-либо процедур от каждого участника было получено письменное информированное согласие после подробного разъяснения деталей исследования. Соответствующие критериям отбора пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в одну из двух групп лечения для применения препарата аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) (группа 1) или препарата аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция) (группа 2). Рандомизация осуществлялась с использованием централизованной интерактивной системы веб-ответа (IWRS, Interactive Web Response System) без стратификации. Лечение начиналось в день рандомизации (день 1), пациентам выдавали исследуемый препарат / препарат сравнения, а также спрей для дезинфекции обуви.

Анализ терапевтической эквивалентности выполнялся путем построения двустороннего 90%-го доверительного интервала (ДИ) для различия между показателями эффективности исследуемого препарата и препарата сравнения ($\pi T - \pi R$). Тестировалась следующая сложная гипотеза: H_0: $\pi T - \pi R < \Delta 1$ или $\pi T - \pi R > \Delta 2$ и H_A: $\Delta 1 \leq \pi T - \pi R \leq \Delta 2$. Нулевая гипотеза, H_0, отвергалась при ошибке 1-го рода (α), составляющей 0,05 (два односторонних критерия), если расчетный 90%-й ДИ для $\pi T - \pi R$ находился в интервале $[\Delta 1; \Delta 2]$, где $\Delta 1 = -20{,}00\%$, $\Delta 2 = 20{,}00\%$, в этом случае подтверждалась эквивалентность двух препаратов.

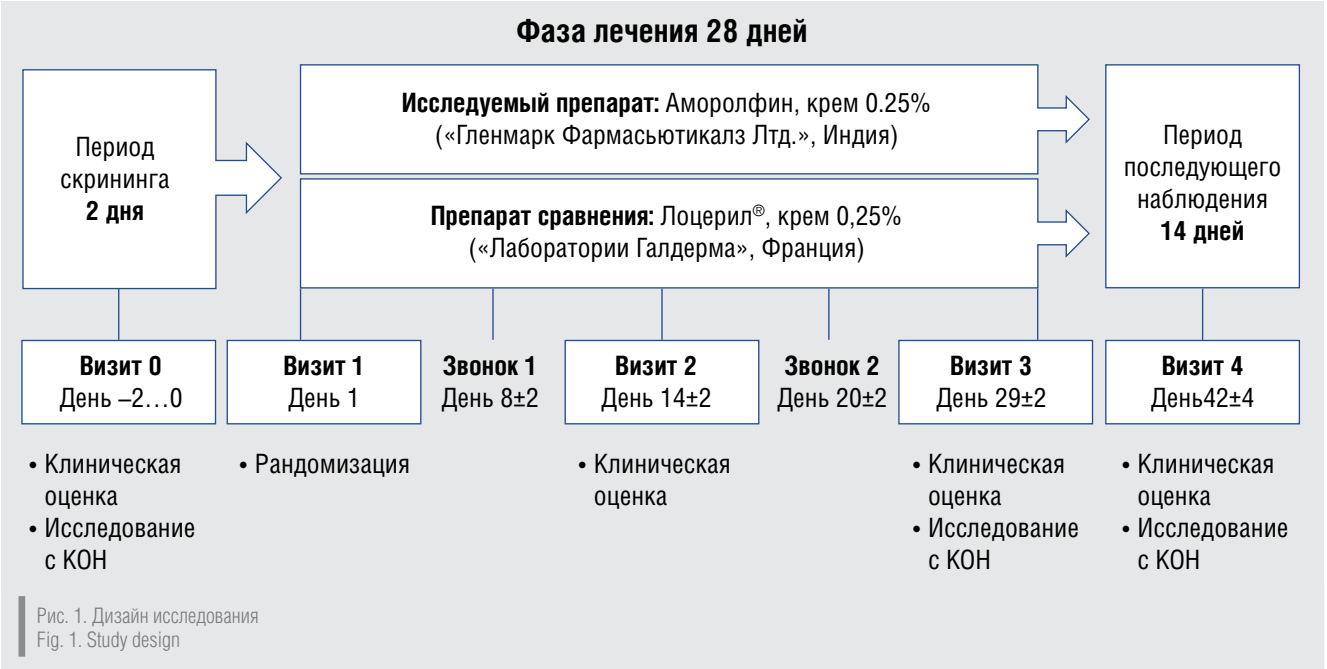

Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

Критерии соответствия

Критерии включения. В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет с наличием признаков микоза стоп и полученным микологическим подтверждением грибковой инфекции на основании положительного результата исследования соскоба кожи с гидроксидом калия, выполненного на визите скрининга.

Критерии невключения. Не подлежали включению в исследование пациенты со сливающимся диффузным дерматомикозом стоп по типу носков, тяжелыми формами микоза стоп с необходимостью системной или любой другой местной терапии, контактным дерматитом или гнойной инфекцией в области очага, другими грибковыми инфекциями, сопутствующей бактериальной инфекцией, серьезными системными заболеваниями, психическими заболеваниями, наличием в анамнезе аллергии или гиперчувствительности к любому из компонентов препарата и микозов, резистентных к противогрибковым препаратам. Не включались в исследование также беременные или кормящие женщины и пациенты, которые, по мнению исследователя, не могли участвовать в исследовании или состояние которых могло повлиять на данные исследования. В течение определенного протоколом времени до включения в исследование участники не должны были применять противозудные средства, кортикостероиды, антибиотики или противогрибковые препараты.

Критерии исключения. Исследователь мог инициировать прекращение участия пациента в исследовании по причинам, связанным с безопасностью участника, или при отклонении от протокола.

Условия проведения

Клиническое исследование проведено в восьми клинических центрах на территории Российской Федерации: Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кожно-венерологический диспансер № 8» (Санкт-Петербург), Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кожно-венерологический диспансер № 10 — Клиника дерматологии и венерологии» (Санкт-Петербург), Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Смоленский кожно-венерологический диспансер» (Смоленск), Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Челябинской области (Челябинск), Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областной клинический кожно-венерологический диспансер» (Рязань), Государственное учреждение здравоохранения «Областной кожно-венерологический диспансер» (Липецк), Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края (Краснодар) и Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва).

Продолжительность исследования

Исследование включало три периода: 1) скрининг (длительностью до 2 рабочих дней), 2) фаза лечения (длительностью 28 дней) и 3) последующее наблюдение (длительностью 14 дней). Оценку эффективности проводили в 29-й (± 2) день и 42-й (± 4) день с момента начала терапии.

Описание медицинского вмешательства

Пациенты самостоятельно в течение 28 дней наносили препарат аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) или препарат аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция) тонким слоем на очищенную кожу пораженных участков стоп ежедневно 1 раз/сут (вечером).

CC BY NC

Исходы исследования

Основной исход исследования. Первичная конечная точка (ПКТ) эффективности определялась как доля участников, у которых отмечено выздоровление на фоне терапии (микологическое и клиническое выздоровление) к 42-му дню.

Под микологическим выздоровлением понимался отрицательный результат исследования с гидроксидом калия, под клиническим — показатель общей тяжести симптомов и признаков ≤ 2, показатель тяжести каждого симптома и признака ≤ 1 (см. раздел «Методы регистрации исходов»).

Дополнительные исходы исследования. Проводилась оценка безопасности и переносимости (на основе мониторинга нежелательных явлений, показателей общего и биохимического анализа крови и анализа мочи, основных показателей жизнедеятельности и ЭКГ, физикального обследования) и вторичных конечных точек эффективности:

- доли участников, у которых отмечено полное выздоровление (микологическое и полное клиническое выздоровление — отсутствие эритемы, шелушения кожи и зуда — показатель тяжести для каждого из проявлений равен нулю) к 42-му дню;
- доли участников, у которых отмечено полное клиническое выздоровление (показатель тяжести для всех симптомов и признаков равен нулю), и доли участников, у которых отмечено микологическое выздоровление к 29-му и 42-му дням.

Методы регистрации исходов

Клиническая оценка симптомов и признаков для анализа эффективности выполнялась на четырех визитах. Проводили оценку шести следующих симптомов и признаков — эритемы, мацерации, образования трещин, шелушения кожи, жжения и зуда — с присвоением одной из следующих четырех степеней тяжести: 0 — проявления отсутствуют (полное отсутствие симптомов или признаков); 1 — легкая (легкие проявления); 2 — средняя (проявления определенно присутствуют); 3 — тяжелая (выраженные интенсивные проявления) [16].

Взятие материала для микроскопического исследования соскоба кожи с КОН для оценки эффективности проводили на скрининге в 29-й (± 2) день и 42-й (± 4) день.

Этическая экспертиза

Протокол, форма информированного согласия и другие документы исследования прошли экспертизу Совета по этике и локальных этических комитетов всех участвовавших в исследовании клинических центров. Письменные одобрения Совета по этике (выписка из протокола заседания № 275 от 11 мая 2021 г.) и локальных этических комитетов были получены до включения пациентов в исследование.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Согласно литературным данным [8, 11], ожидаемая частота выздоровления (микологического и клинического) при терапии микоза стоп с применением аморолфина в виде крема 0,25% в течение 4 недель на 6-й неделе последующего наблюдения по консервативным расчетам составила 85%. Для достижения 90%-й статистической мощности для оценки терапевтической эквивалентности с границей, составляющей 0,2, и поправкой Йейтса в исследование планировалось скринировать 215 пациентов.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения SAS® версии 9.4. Все данные были обобщены с использованием описательной статистики для непрерывных конечных точек и частоты и процентной доли для категориальных конечных точек.

Для анализа ПКТ в популяции PP (все участники, которые соответствовали всем критериям отбора, применяли препарат исследования не менее 75% и не более 125% назначенной длительности терапии, пропустили не более 2 дней лечения подряд и прошли оценку без нарушений протокола) был рассчитан двусторонний 90%-й ДИ для межгрупповой разницы долей участников с выздоровлением на 6-й неделе (42-й день) с использованием нормального приближения к биноминальному распределению. Этот анализ был также проведен в популяции mITT (все рандомизированные пациенты, которые получили хотя бы одну дозу препарата и у которых была выполнена по меньшей мере одна оценка конечной точки эффективности после исходного уровня) для оценки чувствительности. Для анализа вторичных конечных точек эффективности представлены 90%-й ДИ для межгрупповой разницы в долях участников, достигших каждой конечной точки, в популяциях PP и mITT. ДИ были рассчитаны с помощью метода Вальда. Применялся критерий Хи-квадрат (с поправкой Йейтса) либо точный критерий Фишера. Анализ безопасности выполнялся в популяции для анализа безопасности, совпавшей с mITT.

Результаты

Объекты (участники исследования)

Распределение участников по группам представлено на рис. 2. Группы терапии были сбалансированы по демографическим и антропометрическим характеристикам пациентов (табл. 1). Между группами не выявлено статистически значимых различий по доле пациентов с заболеваниями и по доле пациентов с предшествующей терапией микоза стоп ($p > 0,05$). Медиана длительности периода от появления первого эпизода микоза стоп до начала участия в исследовании составляла 61 день в группе 1 и 58 дней в группе 2, среднее значение ± стандартное отклонение этого параметра были равными соответственно 179,4 ± 292,98 и 155,9 ± 286,63 дня ($p > 0,05$). Приверженность лечению в рамках исследования составила 99,8 ± 1,19% в группе 1 и 100,0 ± 0,00% в группе 2.

Основные результаты исследования

Результаты анализа ПКТ эффективности и тестирования гипотез приведены в табл. 2.

В популяции PP верхняя и нижняя границы 90%-го ДИ для межгрупповой разницы долей пациентов, достигших ПКТ, находились в установленном интервале (–20,00; 20,00)%, что позволило отвергнуть нулевую гипотезу о неэквивалентности и принять альтернативную гипотезу об эквивалентности исследуемого препарата аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) и препарата сравнения аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция) в отношении ПКТ ($p < 0,0001$ для тестирования гипотезы эквивалентности).

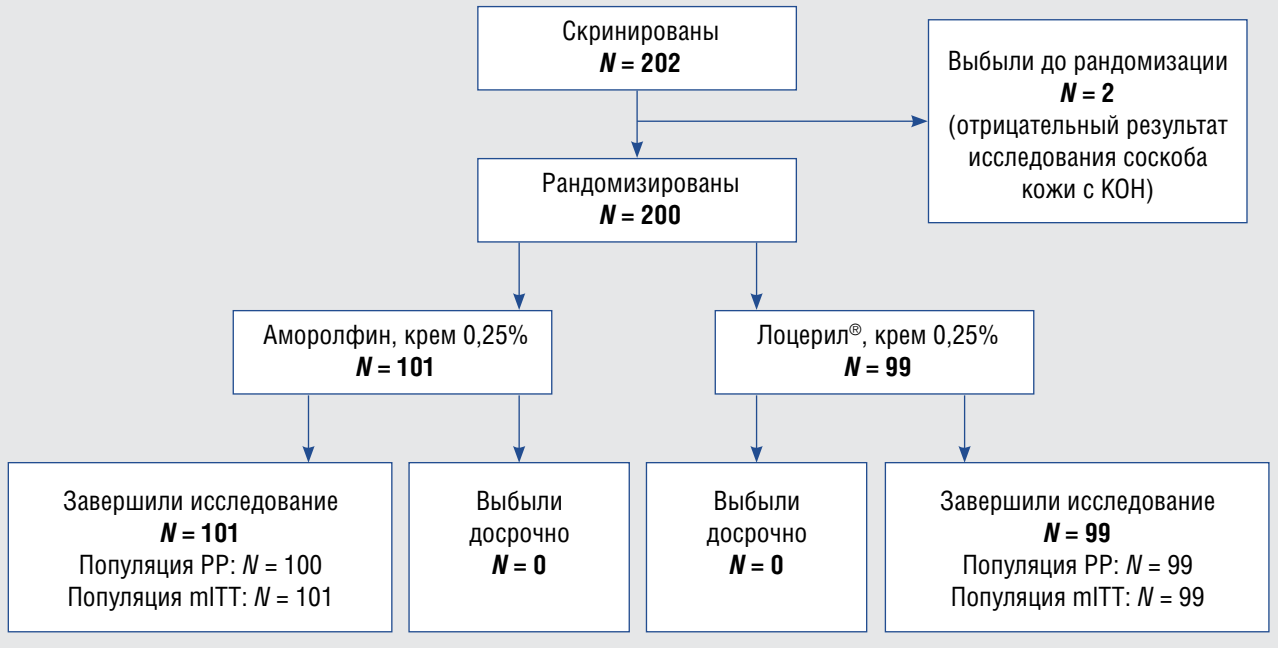

Рис. 2. Распределение пациентов по группам лечения и популяциям
Fig. 2. Distribution of patients by treatment groups and populations

Таблица 1. Демографические и антропометрические характеристики пациентов. Популяция mITT
Table 1. Demographic and anthropometric characteristics of patients. mITT population

Показатель	Группа 1 (*n* = 101)	Группа 2 (*n* = 99)	*p*-значение
Возраст, лет			
Среднее (СО)	46,7 (13,87)	47,0 (11,94)	0,897*
Медиана (минимум–максимум)	49,0 (18,0–70,0)	49,0 (21,0–70,0)	
Пол, *n* (%)			
Женский	47 (46,5)	46 (46,5)	0,992**
Мужской	54 (53,5)	53 (53,5)	
Раса, *n* (%)			
Европеоидная	101 (100,0)	99 (100,0)	Н/п
Индекс массы тела, кг/м^2			
Среднее (СО)	26,3 (3,70)	25,9 (3,84)	0,527*
Медиана (минимум–максимум)	25,8 (18,7–36,2)	25,4 (18,4–39,2)	

Примечание. СО — стандартное отклонение; * — ANOVA; ** — критерий Хи-квадрат.
Note. CO — standard deviation; * — ANOVA; ** — Chi-square test.

Аналогичный результат был получен в анализе чувствительности, проведенном в популяции mITT.

Дополнительные результаты исследования

Результаты анализа вторичных конечных точек эффективности по показателям полного выздоровления, полного клинического выздоровления и микологического выздоровления приведены в табл. 3. В популяции PP в обеих группах терапии наблюдалось выздоровление пациентов по исследованным показателям к 29-му и 42-му дню, при этом в отношении микологического выздоровления была продемонстрирована эквивалентность между препаратами аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) и аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция) для двух указанных временных точек: верхняя и нижняя границы 90%-го ДИ для межгрупповой разницы долей пациентов, достигших конечной точки, находились в интервале (–20,00; 20,00)%. При анализе вторичных конечных точек эффективности в популяции mITT данные согласовывались с результатами, полученными в популяции PP (данные не представлены).

Таблица 2. Анализ первичной конечной точки: доля участников, у которых отмечено выздоровление (микологическое и клиническое) на фоне терапии к 42-му дню
Table 2. Primary endpoint analysis: proportion of patients with recovery (mycological and clinical recovery) during therapy by day 42

Показатель	Группа 1	Группа 2
Популяция PP	***N* = 100**	***N* = 99**
Количество достигших ПКТ пациентов	95	96
Доля достигших ПКТ (АСО)	0,9500 (0,0218)	0,9697 (0,0172)
Межгрупповая разница долей (АСО) [двусторонний 90%-й ДИ]	–0,0197 (0,0278) [–0,0654; 0,0260]	
Два односторонних значения *p* (тестирование гипотезы эквивалентности)	Нижняя граница ДИ: <0,0001 Верхняя граница ДИ: <0,0001	
Популяция mITT	***N* = 101**	***N* = 99**
Количество достигших ПКТ пациентов	95	96
Доля достигших ПКТ (АСО)	0,9406 (0,0235)	0,9697 (0,0172)
Межгрупповая разница долей (АСО) [двусторонний 90%-й ДИ]	–0,0291 (0,0292) [–0,0771; 0,0189]	
Два односторонних значения *p* (тестирование гипотезы эквивалентности)	Нижняя граница ДИ: <0,0001 Верхняя граница ДИ: <0,0001	

Примечание. ПКТ — первичная конечная точка; АСО — асимптотическая стандартная ошибка; ДИ — доверительный интервал.

Note. ПКТ — primary endpoint; АСО — asymptotic standard deviation; ДИ — confidence interval.

Таблица 3. Анализ вторичных конечных точек. Популяция PP
Table 3. Secondary endpoints analysis. PP population

Показатель	Группа 1 (*N* = 100)	Группа 2 (*N* = 99)
Полное выздоровление к 42-му дню		
Доля достигших КТ (АСО)	0,6200 (0,0485)	0,7677 (0,0424)
Межгрупповая разница долей (АСО) [двусторонний 90%-й ДИ]	–0,1477 (0,0645) [–0,2537; –0,0416]	
Двустороннее значение *p*	0,024*; 0,035**	
Полное клиническое выздоровление к 29-му дню		
Доля достигших КТ (АСО)	0,3500 (0,0477)	0,4848 (0,0502)
Межгрупповая разница долей (АСО) [двусторонний 90%-й ДИ]	–0,1348 (0,0693) [–0,2488; –0,0209]	
Двустороннее значение *p*	0,054*; 0,074**	
Полное клиническое выздоровление к 42-му дню		
Доля достигших КТ (АСО)	0,6200 (0,0485)	0,7879 (0,0411)
Межгрупповая разница долей (АСО) [двусторонний 90%-й ДИ]	–0,1679 (0,0636) [–0,2725; –0,0633]	
Двустороннее значение *p*	0,010*; 0,015**	
Микологическое выздоровление к 29-му дню		
Доля достигших КТ (АСО)	0,8700 (0,0336)	0,9596 (0,0198)
Межгрупповая разница долей (АСО) [двусторонний 90%-й ДИ]	–0,0896 (0,0390) [–0,1538; –0,0254]	
Двустороннее значение *p*	0,024*; 0,045**	
Микологическое выздоровление к 42-му дню		
Доля достигших КТ (АСО)	0,9600 (0,0196)	0,9697 (0,0172)
Межгрупповая разница долей (АСО) [двусторонний 90%-й ДИ]	–0,0097 (0,0261) [–0,0526; 0,0332]	
Двустороннее значение *p*	0,710*; 1,000**	

Примечание. КТ — конечная точка; АСО — асимптотическая стандартная ошибка; ДИ — доверительный интервал; * — критерий Хи-квадрат; ** — критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса (поправкой на непрерывность).

Note. КТ — endpoint; АСО — asymptotic standard deviation; ДИ — confidence interval; * — Chi-square test; ** — Chi-square test with Yates' correction (continuity correction).

Нежелательные явления

После начала применения исследуемой терапии было зарегистрировано 19 нежелательных явлений (НЯ) у 17 (16,83%) пациентов в группе 1 и 18 НЯ у 12 (12,12%) пациентов в группе 2. Наиболее частыми НЯ были головная боль (3,96% в группе 1 и 3,03% в группе 2), назофарингит (0,99 и 3,03%) и вирусная инфекция дыхательных путей (1,98 и 1,01%). При межгрупповом сравнении по частоте НЯ (доле пациентов) с какими-либо характеристиками, в том числе по частоте НЯ, сгруппированных по категориям классификации MedDRA, различия не были статистически значимы ($p > 0,05$ для всех сравнений). Ни одно из зарегистрированных в исследовании НЯ не удовлетворяло критериям серьезности и не привело к досрочному выбыванию участников из исследования и/или прекращению исследуемой терапии. Все НЯ характеризовались легкой степенью тяжести, за исключением двух случаев средней степени тяжести в группе 2 (повышение артериального давления и пищевое отравление), которые были расценены как не связанные с исследуемой терапией. Причинно-следственная связь с исследуемой терапией была зарегистрирована для 3 НЯ в группе 2: реакция в месте нанесения препарата у одного пациента и эритема и зуд у второго пациента. Все эти НЯ были легкой степени тяжести, не требовали дополнительного лечения или других действий и разрешились без последствий.

Со стороны лабораторных показателей и основных показателей жизнедеятельности было зарегистрировано 4 НЯ: один случай клинически значимого отклонения в биохимическом анализе крови (повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы у пациента в группе 1) и три случая повышения артериального давления (2 НЯ у одного пациента в группе 2 и 1 НЯ у одного пациента в группе 1). По данным ЭКГ клинически значимых отклонений не выявлено.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Результаты основного анализа ПКТ показали, что микологическое и клиническое выздоровление к 42-му дню было достигнуто у 95/100 (95,0%) пациентов группы 1 и 96/99 (97,0%) пациентов группы 2. Межгрупповая разница долей пациентов, достигших ПКТ, составила –1,97%, 90%-й ДИ: –6,54; 2,60, что позволило принять гипотезу об эквивалентности исследуемого препарата аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) и препарата сравнения аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция).

Обсуждение основного результата исследования

Грибковые поражения кожи регистрируются более чем у 10% населения во всем мире [17, 18]. Одним из самых наиболее часто встречающихся видов дерматомикозов является микоз стоп, получивший большое распространение как в странах с низким социально-экономическим статусом, так и в активно развивающихся и развитых странах [1, 17]. Высокая заболеваемость отмечается и в странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) [19–21]. В Российской Федерации в 2019 г. показатель составил 144,8 на 100 тыс. населения [22].

Несмотря на наличие большого количества противогрибковых препаратов, заболеваемость дерматомикозами, включая микозы стоп, в последние годы увеличивается [17, 23]. Причин у этой тенденции несколько. Одна из них — появление резистентных к терапии штаммов возбудителей [24]. Во многих странах мира были зарегистрированы случаи резистентности дерматофитов (включая наиболее частых возбудителей микоза стоп *T. rubrum* и *T. interdigitale*) к антимикотикам, в том числе к тербинафину, флуконазолу, итраконазолу и гризеофульвину [25]. Другой причиной растущей заболеваемости микозом стоп является изменение спектра возбудителей. По данным дерматовенерологов и косметологов, в настоящее время в 2,5–12,0 раза увеличилась доля условно-патогенных возбудителей микозов кожи, прежде всего дрожжевых грибов родов *Candida* и *Malassezia*. Кроме того, возросла доля микст-инфекций, при которых у пациентов наряду с дерматофитом диагностируются один или несколько других возбудителей микозов [24]. В данной ситуации препаратом выбора должен стать антимикотик с широким спектром действия, который может обеспечить эрадикацию всех присутствующих на коже патогенов. Таким препаратом, обладающим высокой фунгистатической и фунгицидной активностью в отношении целого ряда микроорганизмов, является аморолфин [8, 9]. Данный топический антимикотик продемонстрировал выраженное действие на большое количество возбудителей поражений кожи и ногтей в рамках доклинических и клинических исследований, в том числе и на дрожжевые грибы *Candida spp*. и *Malassezia spp*. [9, 10]. В настоящем рандомизированном исследовании была показана высокая эффективность двух препаратов в форме крема с действующим веществом аморолфин в отношении общего (клинического и микологического) выздоровления при лечении микоза стоп: на 6-й неделе после начала лечения доля пациентов, достигших терапевтического результата, составила 95,0% в группе 1 и 97,0% в группе 2. В популяцию было включено 199 пациентов с микологическим подтверждением грибковой инфекции на стопах на основании исследования соскоба кожи с гидроксидом калия. Поскольку отбор пациентов не проводился по определенным типам возбудителей, популяция исследования отражает ситуацию в реальной клинической практике. При этом препараты аморолфина продемонстрировали высокую эффективность по отношению к микологическому выздоровлению: доля пациентов с отрицательным результатом микроскопического исследования соскоба кожи на 6-й неделе после начала терапии составила 96,0% в группе 1 и 97,0% в группе 2. По показателям общего выздоровления и микологического выздоровления между препаратами была доказана терапевтическая эквивалентность.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными, полученными в других клинических исследованиях топических препаратов с действующим веществом аморолфин, в которых были показаны высокие значения доли пациентов с микологическим и с общим выздоровлением у пациентов с дерматомикозами, в том числе микозом стоп, — показатели достигали 83–99%. При значительной антимикозной эффективности аморолфин в форме крема в клинических исследованиях демонстрировал хорошую переносимость. После его применения у пациентов регистрировали только локальные НЯ: раздражение, жжение, зуд, воспаление, эритему, шелушение, мокнутие, экссудацию, отек, об-

разование пузырей, дерматит и экзематозную реакцию. Частота данных НЯ составляла менее 5% [9, 11, 14]. В настоящем клиническом исследовании препараты также показали хорошую переносимость. 3 НЯ, связанных с исследуемой терапией, было зарегистрировано у двух (2,02%) пациентов в группе 2: реакция в месте нанесения препарата, эритема и зуд легкой степени тяжести. Серьезных НЯ и НЯ, приведших к досрочному выбыванию участников из исследования или прекращению исследуемой терапии, зарегистрировано не было. Приемлемый профиль безопасности и хорошая переносимость могли способствовать продемонстрированной в исследовании высокой приверженности лечению, которая составила 99,8% в группе 1 и 100,0% в группе 2. Полученные показатели свидетельствуют о готовности пациентов следовать инструкциям при применении исследуемых препаратов, что подтверждается описанным в литературе удобством использования топической терапии дерматомикозов с отсутствием системных побочных эффектов [1, 5]. Приверженность терапии, в свою очередь, способствует уменьшению вероятности характерных для микозов рецидивов заболевания [1, 7].

Дополнительным преимуществом аморолфина перед другими топическими антимикотиками является его активность в отношении бактериальной флоры. Известно, что бактерии рода *Actinomyces* и бактерии *Cutibacterium acnes* обладают чувствительностью к действию препарата [10]. Эти данные позволяют рекомендовать аморолфин при наличии бактериальных осложнений, которые часто сопровождают микозы [1, 4]. Таким образом, благодаря высокой антимикотической активности в отношении широкого спектра микроорганизмов, антибактериальному действию и хорошей переносимости аморолфин крем 0,25% является перспективным препаратом терапии дерматомикозов. По результатам настоящего исследования, продемонстрировавшего терапевтическую эквивалентность двух препаратов, содержащих аморолфин в качестве действующего вещества, на территории ЕАЭС был зарегистрирован первый препарат в форме крема для наружного применения [26].

Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования являлся открытый дизайн, при котором и пациент, и врач-исследователь знали, какой именно препарат применялся для лечения. Тем не менее в качестве ПКТ был выбран показатель, включающий лабораторное исследование (микроскопическое исследование соскоба кожи), на оценку которого не ожидалось существенного влияния со стороны участников клинического исследования и врача-исследователя.

Заключение

В настоящем многоцентровом открытом рандомизированном исследовании подтверждена терапевтическая эквивалентность нового препарата аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) оригинальному препарату аморолфин крем 0,25% («Лаборатории Галдерма», Франция), имеющему широкий опыт применения для терапии дерматофитий в других странах. Оба препарата продемонстрировали высокую эффективность в отношении частоты клинического и микологического выздоровления у взрослых пациентов с микозом стоп, а также высокую приверженность пациентов лечению. Был показан приемлемый профиль безопасности исследуемого препарата, сопоставимый с таковым для оригинального препарата. Таким образом, препарат аморолфин крем 0,25% («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия) может быть рекомендован для этиотропного лечения грибковых поражений кожи.

Литература/References

1. Leung AK, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Tinea pedis: an updated review. Drugs Context. 2023;12:1–16. doi: 10.7573/dic.2023-5-1
2. Ilkit M, Durdu M. Tinea pedis: the etiology and global epidemiology of a common fungal infection. Crit Rev Microbiol. 2015;41(3):374–388. doi: 10.3109/1040841X.2013.856853
3. Perea S, Ramos MJ, Garau M, Gonzalez A, Noriega AR, del Palacio A. Prevalence and risk factors of tinea unguium and tinea pedis in the general population in Spain. J Clin Microbiol. 2000;38(9):3226–3230. doi: 10.1128/JCM.38.9.3226-3230.2000
4. Соколова Т.В., Малярчук А.П., Гладько В.В. Микозы стоп как актуальная междисциплинарная проблема медицины. Вестник Медицинского института непрерывного образования. 2022;1:12–24. [Sokolova TV, Malyarchuk AP, Gladko VV. Mycoses of the feet as a current interdisciplinary problem of medicine. Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education. 2022;1:12–24. (In Russ.)] doi: 10.46393/27821714_2022_1_12
5. Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. Cochrane Database Syst Rev. 2007;3:CD001434. doi: 10.1002/14651858.CD001434.pub2
6. Бендриковская И.А. Ситуация по дерматомицетам и качество жизни больных // Современная микология в России: материалы 2-го Съезда микологов России, 16–18 апреля 2008 г. / под ред. Ю.Т. Дьякова. М.: Национальная академия микологии; 2008. Т. 2. С. 413–414. [Bendrikovskaya IA. The situation with dermatomycetes and the quality of life of patients. Modern mycology in Russia: Proceedings of the 2nd Congress of Mycologists of Russia, April 16–18, 2008 / ed. by YuT. Dyakov. Moscow: National Academy of Mycology; 2008. Vol. 2. P. 413–414. (In Russ.)]
7. Круглова Л.С., Майоров Р.Ю. Микозы кожи: вопросы эффективной терапии. Медицинский алфавит. 2022;1(27):24–28. [Kruglova LS, Mayorov RYu. Mycoses of the skin: Issues of effective therapy. Medical alphabet. 2022;1(27):24–28. (In Russ.)] doi: 10.33667/2078-5631-2022-27-24-28
8. del Palacio A, Gip L, Bergstraesser M, Zaug M. Dose-finding study of amorolfine cream (0.125%, 0.25% and 0.5%) in the treatment of dermatomycoses. Clin Exp Dermatol. 1992;17(Suppl 1):50–55. doi: 10.1111/j.1365-2230.1992.tb00279.x
9. Haria M, Bryson HM. Amorolfine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of onychomycosis and other superficial fungal infections. Drugs. 1995;49(1):103–120. doi: 10.2165/00003495-199549010-00008
10. Loceryl 0.25% w/w cream. Summary of Product Characteristics (SmPC). URL: https://medex.com.bd/attachments/ZlSCowwWjwPEoHiSDCr9aVCoiLo9xv/amorolfine-hydrochloride-cream-prescribing-information (accessed: 02.08.2024).

11. Nolting S, Semig G, Friedrich HK, Dietz M, Reckers-Czaschka R, Bergstraesser M, et al. Double-blind comparison of amorolfine and bifonazole in the treatment of dermatomycoses. Clin Exp Dermatol. 1992;17(Suppl 1):56–60. doi: 10.1111/j.1365-2230.1992.tb00280.x

12. Banerjee M, Ghosh AK, Basak S, Das KD, Gangopadhyay DN. Comparative evaluation of effectivity and safety of topical amorolfine and clotrimazole in the treatment of tinea corporis. Indian J Dermatol. 2011;56(6):657–662. doi: 10.4103/0019-5154.91823

13. Das A, Sil A, Sarkar TK, Sen A, Chakravorty S, Sengupta M, et al. A randomized, double-blind trial of amorolfine 0.25% cream and sertaconazole 2% cream in limited dermatophytosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2019;85(3):276–281. doi: 10.4103/ijdvl.IJDVL_907_17

14. Rao MKP, Siddananjappa L, Sidana N, Deshmukh A, Diwari B, Podder I, et al. Efficacy and safety of amorolfine lotion 0.25% w/v compared to amorolfine cream 0.25% w/w in patients with superficial fungal infections of the skin: a multi-center, randomized, open-label, active-controlled, non-inferiority phase III clinical trial. Cureus. 2024;16(5):1–9. doi: 10.7759/cureus.60162

15. EMA/923657/2022 List of nationally authorised medicinal products. Human Medicines Division. EMA, 9 February 2023. Procedure No. PSUSA/00000185/202206. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/amorolfine-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa00000185202206_en.pdf (accessed: 02.08.2024).

16. Draft Guidance on Terbinafine Hydrochloride. Contains Nonbinding Recommendations. Recommended Aug 2010; Revised Feb 2019. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Terbinafine%20Hydrochloride%20Topical%20Cream%20NDA%20020980%20RV%20Feb%202019.pdf (accessed: 02.08.2024).

17. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. Mycoses. 2008;51(Suppl 4):2–15. doi: 10.1111/j.1439-0507.2008.01606.x

18. Mehrmal S, Uppal P, Giesey RL, Delost GR. Identifying the prevalence and disability-adjusted life years of the most common dermatoses worldwide. J Am Acad Dermatol. 2020;82(1):258–259. doi: 10.1016/j.jaad.2019.09.066

19. Абишев А.Т., Джусупгалиева М.Х., Тонконогова Н.В., Габасова М.К., Касенова О.В. Динамика заболеваемости микозами стоп в Республике Казахстан в 2013–2022 гг. Успехи медицинской микологии. 2023;24:291. [Abishev AT, Dzhusupgalieva MKh, Tonkonogova NV, Gabasova MK, Kasenova OV. The dynamics of the incidence of foot mycoses in the Republic of Kazakhstan in 2013–2022. Advances in Medical Mycology. 2023;24:291. (In Russ.)]

20. Панкратов В.Г. Дерматомикозы (микозы кистей и стоп, онихомикозы, микозы крупных складок) в практической работе врача первичного звена. Здравоохранение. 2013;4:39–45. [Pankratov VG. Dermatomycosis (mycoses of hands and feet, onychomycosis, mycoses large folds) in the practical work of a primary care physician link. Zdravoohranenie. 2013;4:39–45. (In Russ.)]

21. Саркисян Э.Ю. Микозы стоп у больных сахарным диабетом второго типа. Успехи медицинской микологии. 2020;21:164–167. [Sarkisyan EhYu. Foot mycoses in patients with type 2 diabetes mellitus. Advances in Medical Mycology. 2020;21:164–167. (In Russ.)]

22. Огрызко Е.В., Шевченко А.Г., Иванова М.А. Динамика заболеваемости дерматофитиями в Российской Федерации за 2005–2020 гг. Социальные аспекты здоровья населения. 2023;69(3):1–24. [Ogryzko EV, Shevchenko AG, Ivanova MA, Dynamics in the incidence of dermatophytosis in the Russian Federation in 2005–2020. Social'nye aspekty zdorov'a naselenia. 2023;69(3):1–24. (In Russ.)] doi: 10.21045/2071-5021-2023-69-3-3

23. Ward H, Parkes N, Smith C, Kluzek S, Pearson R. Consensus for the treatment of tinea pedis: a systematic review of randomised controlled trials. J Fungi (Basel). 2022;8(4):351. doi: 10.3390/jof8040351

24. Микозы кожи и ногтей. Диагностика и терапия. Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология. 2023;19(39):42–46. [Mycoses of the skin and nails. Diagnosis and therapy. Effective Pharmacotherapy. Dermatovenereology and Dermatocosmetology. 2023;19(39):42–46. (In Russ.)]

25. Saunte DML, Pereiro-Ferreirós M, Rodríguez-Cerdeira C, Sergeev AY, Arabatzis M, Prohić A, et al. Emerging antifungal treatment failure of dermatophytosis in Europe: take care or it may become endemic. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(7):1582–1586. doi: 10.1111/jdv.17241

26. Общая характеристика лекарственного препарата ОФЛОМИЛ ДЕРМА, 0,25%, крем для наружного применения. [OFLOMIL DERMA Summary of Product Characteristics, 0.25%, cream for cutaneous use. (In Russ.)] URL: https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=636239e9fb44f16ca7fcc365&codeId=P.MM.01 (accessed: 05.08.2024).

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Сбор и обработка материала — А.В. Самцов, Е.Р. Аравийская, Л.П. Котрехова; написание текста — Е.Р. Аравийская, Л.П. Котрехова; редактирование — А.В. Самцов.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Collection and processing — Alexey V. Samtsov, Elena R. Araviiskaia, Lubov P. Kotrekhova; writing — Elena R. Araviiskaia, Lubov P. Kotrekhova; editing — Alexey V. Samtsov.

Выражение признательности. Авторы выражают признательность коллективам восьми клинических центров на территории Российской Федерации, принявших участие в клиническом исследовании: Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кожно-венерологический диспансер № 8» (Санкт-Петербург), Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кожно-венерологический диспансер № 10 — Клиника дерматологии и венерологии» (Санкт-Петербург), Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Смоленский кожно-венерологический диспансер» (Смоленск), Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Челябинской области (Челябинск), Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областной клинический кожно-венерологический диспансер» (Рязань), Государственное учреждение здравоохранения «Областной кожно-венерологический диспансер» (Липецк), Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края (Краснодар) и Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва).

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the teams of 8 clinical centers in the Russian Federation that took part in the clinical study: Dermatovenerologic Dispensary No. 8 (St. Petersburg), Dermatovenerologic Dispensary No. 10 — Dermatology and Venereology Clinic (St. Petersburg), Smolensk Dermatovenerologic Dispensary (Smolensk), Chelyabinsk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary (Chelyabinsk), Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary (Ryazan), Regional Dermatovenerologic dispensary (Lipetsk), Clinical Skin and Venereal Diseases Dispensary (Krasnodar) and Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Department of Health (Moscow).

Информация об авторах

***Самцов Алексей Викторович** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9458-0872; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamtsov@mail.ru
Аравийская Елена Роальдовна — д.м.н., профессор; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6378-8582; eLibrary SPIN: 9094-9688; e-mail: arelenar@mail.ru
Котрехова Любовь Павловна — к.м.н., доцент; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2995-4249; eLibrary SPIN: 6628-1260; e-mail: zurupalubov@inbox.ru

Information about the authors

***Alexey V. Samtsov** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 6 Academician Lebedev street, 194044 Saint Petersburg, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9458-0872; eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamtsov@mail.ru
Elena R. Araviiskaia — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6378-8582; eLibrary SPIN: 9094-9688; e-mail: arelenar@mail.ru
Lubov P. Kotrekhova — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2995-4249; eLibrary SPIN: 6628-1260; e-mail: zurupalubov@inbox.ru

Статья поступила в редакцию: 06.11.2024
Принята к публикации: 20.01.2025
Опубликована онлайн: 20.01.2025

Submitted: 06.11.2024
Accepted: 20.01.2025
Published online: 20.01.2025