



ЕВРОПЕЙСКИЙ ЖУРНАЛ ДЕРМАТОЛОГИИ

Том 23 • Номер 6 • Ноябрь-декабрь 2013 • Страницы 758-66

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПИМЕКРОЛИМУСА 1% КРЕМА В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ЛЁГКОЙ И СРЕДНЕЙ ТЯЖЕСТИ: ОТ МЕДИЦИНСКОЙ НЕОБХОДИМОСТИ ДО НОВОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА

Обзор

Luger T., De Raeve L., Gelmetti C., Kakourou T.,
Katsarou A., Lambert J., Morren M.A., Oranje A.,
Ruer M., Serdaroglu S., Torrelo A., Werfel T.

www.john-libbey-eurotext.fr



ISSN 1167-1122

Thomas LUGER¹
 Linda DE RAEVE²
 Carlo GELMETTI³
 Talia KAKOIROU⁴
 Alexandra KATSAROU⁵
 Julien LAMBERT⁶
 Marie-Anne MORREN⁷
 Arnold ORANJE⁸
 Mireille RUER⁹
 Server SERDAROGLU¹⁰
 Antonio TORRELO¹¹
 Thomas WERFEL¹²

¹ Department of Dermatology, University of Münster, von-Esmarch-Str. 58, 48149 Münster, Germany

² Department of Dermatology, UZ Brussel, Vrije Universiteit Brussel, Laarbeeklaan 101, 1090 Brussels, Belgium

³ Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Ospedale Maggiore Policlinico, Clinica Dermatologica Via Pace, 9 - 20122 Milan, Italy

⁴ First Department of Pediatrics, University of Athens, Aghia Sophia Children's Hospital, 11527 Athens, Greece

⁵ Department of Dermatology, University of Athens, A. Sygros Hospital, Dragoumi 5, 16121 Athens, Greece

⁶ Department of Dermatology, University Hospital of Antwerp, University of Antwerp, Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem, Belgium

⁷ Department of Dermatology, Universitaire Ziekenhuizen Leuven and Catholic University of Leuven, Kapucijnenvoer 33, B-3000 Leuven, Belgium

⁸ Department of Pediatrics, Division of Pediatric Dermatology, Erasmus MC - Sophia Children's Hospital, dr. Molewaterplein 60, 3015 GJ, Rotterdam, the Netherlands

⁹ Medical center Le Bateau-Blanc, Chemin de Paradis, 13500 Martigues, France

¹⁰ Department of Dermatology, Cerrahpasa Medical Faculty, University of Istanbul, Fatih, 34098, Istanbul, Turkey

¹¹ Department of Dermatology, Hospital Niño Jesus, Avenida Menendez Pelayo 65, 28009-Madrid, Spain

¹² Department of Dermatology and Allergy, Hannover Medical School, OE 6600, Carl-Neuberg-Str. 1, D 30625 Hannover, Germany

Reprints: T.Luger
 <luger@uni-muenster.de>

Статья одобрена 30.06.2013.

Рекомендации по применению пимекролимуса 1% крема в лечении атопического дерматита лёгкой и средней степени тяжести: от удовлетворения потребности в лечении до разработки нового алгоритма терапии

Пимекролимус 1% крем представляет собой эффективный нестероидный местный противовоспалительный препарат для лечения атопического дерматита (АД). Цель настоящей статьи заключалась в обзоре опубликованных клинических данных, показывающих, каким образом пимекролимус отвечает потребностям в лечении пациентов с АД. Клинические исследования продемонстрировали, что ранняя терапия пимекролимусом замедляет прогрессирование заболевания до развития обострений, быстро снижает выраженность зуда и значительно повышает качество жизни. Пациенты отмечают, что препарат легко наносится, что может повышать их приверженность к терапевтическому режиму. Пимекролимус, в отличие от топических кортикостероидов (ТКС), не приводит к развитию атрофии кожи или дисфункции эпидермального барьера и является высокоэффективным средством для лечения АД на чувствительных участках кожи. Кроме того, пимекролимус, в сравнении с ТКС, снижает частоту развития кожных инфекций, а его применение не ассоциируется с другими характерными для ТКС побочными эффектами, такими как возникновение стрий, телеангиоэктазий и супрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Дополнительным преимуществом пимекролимуса является его значительный стероидсберегающий эффект. На основании этих данных был предложен новый алгоритм лечения пациентов с АД лёгкой и средней степени тяжести, в рамках которого пимекролимус рекомендуется в качестве терапии первой линии пациентам с диагностированным лёгким АД при возникновении первых признаков и симптомов заболевания. Также пимекролимус рекомендован пациентам с АД лёгкой и средней степени тяжести после проведения первичной терапии ТКС. После разрешения очагов поражений поддерживающая терапия пимекролимусом может эффективно предотвращать последующие обострения заболевания. В заключение, клинический профиль пимекролимуса показывает, что он может рассматриваться в качестве препарата выбора при лечении АД лёгкой и средней степени тяжести как у детей, так и у взрослых, в особенности на чувствительных участках кожи.

Ключевые слова: атопический дерматит, пимекролимус, местный ингибитор кальциневрина, топический кортикостероид, терапевтический алгоритм.

Атопический дерматит (АД) — это хроническое, воспалительное, рецидивирующее, сопровождающееся зудом заболевание кожи [1–3]. По оценкам, АД наблюдается у 25% детей и 2–10% взрослых; при этом на протяжении последних 30 лет в индустриально развитых странах распространённость заболевания удвоилась или утроилась [4, 5]. Заболевание оказывает значи-

тельное влияние на качество жизни как самих пациентов, так и членов их семей [6]. Несмотря на то, что патогенез АД изучен недостаточно, считается, что он является результатом комплексного взаимодействия таких факторов, как нарушение эпидермального барьера, дисфункция иммунной системы, а также внешние и инфекционные иницирующие факторы [4,7]. Нарушение кожного барьера

приводит к повышению трансэпидермальной потери влаги и шелушению кожи, повышению предрасположенности к развитию кожных инфекций, усилению проникновения раздражителей и аллергенов в кожу [4, 7, 8]. Кроме того, недавние исследования показали, что разнообразие кожной бактериальной флоры (т.е. микробиом) на поражённых участках кожи у пациентов с атопическим дерматитом значительно снижается по сравнению с показателями контрольной группы, и что изменения со стороны бактериального разнообразия возникают во время обострения заболевания, в зависимости от предшествующей терапии АД [9].

В связи с тем, что АД является хроническим и рецидивирующим заболеванием, в его лечении должен использоваться разносторонний долгосрочный подход клинического ведения пациента. Терапевтические цели должны заключаться в снижении выраженности признаков и симптомов заболевания, таких как экзема и зуд, в восстановлении повреждённого эпидермального барьера и в повышении качества жизни. Кроме того, терапия должна быть направлена на коррекцию фоновой иммунной дисфункции, что может замедлять прогрессирование заболевания до развития обострений и увеличивать периоды ремиссии [4, 7, 10]. Также рекомендовано проведение своевременного контроля заболевания, поскольку раннее начало и тяжесть заболевания могут расцениваться как факторы риска возникновения так называемого «атопического марша», т.е. последовательного развития и прогрессирования бронхиальной астмы и аллергического ринита [11]. Термин «атопический марш» был придуман, чтобы показать, что, исходя из раннего начала заболевания, вовлечение кожи, по-видимому, является предрасполагающим фактором для развития других перечисленных атопических заболеваний [7, 12]. Учитывая хроническую природу этого заболевания, местная терапия АД также должна характеризоваться удобством применения, безопасностью и хорошей переносимостью. Помимо лечения пациентам должны быть предложены образовательные курсы, поскольку подобные программы могут повысить качество длительной терапии АД [13].

В настоящее время существует несколько вариантов лечения АД. Стандартная базовая терапия для всех пациентов с АД включает в себя оптимальный уход за кожей, а также выявление и устранение факторов, провоцирующих развитие заболевания [1, 3, 7]. В настоящее время фундаментом поддерживающей терапии АД являются смягчающие препараты (эмоленты). Они помогают восстановить нарушенную функцию эпидермального барьера, тем самым снижая выраженность экземы и зуда [1, 3, 14, 15]. Противовоспалительная терапия АД включает применение топических кортикостероидов (ТКС) и местных ингибиторов кальциневрина (МИК) [3]. Благодаря широким противовоспалительным эффектам на протяжении последних 50 лет ТКС являются краеугольным камнем местной терапии АД и рекомендуются к применению при рецидивах заболевания [3, 16]. В последнее время были разработаны два МИК, предназначенных для лечения АД [3, 14]. Пимекролимус 1% крем показан для лечения пациентов в возрасте от 2 лет и старше, страдающих АД

лёгкой и средней тяжести, в случаях, когда терапия ТКС является нецелесообразной или невозможной. Мазь такролимус предназначена для лечения пациентов в возрасте от 2 лет и старше, страдающих АД средней или тяжёлой степени, с недостаточной ответной реакцией или непереносимостью традиционных методов терапии, таких как ТКС; 0,1% мазь показана для лечения взрослых и подростков в возрасте от 16 лет и старше, тогда как 0,03% мазь может использоваться у детей в возрасте от 2 лет и старше. МИК обладают более специфическим, по сравнению с ТКС, механизмом действия. Они селективно ингибируют активацию Т-клеток и тучных клеток и подавляют продукцию провоспалительных цитокинов, а также других медиаторов воспаления и зуда [17, 18]. Тяжёлая степень АД, требующая назначения УФ-терапии или иммуномодулирующих препаратов, не входит в круг вопросов, освещаемых в данной статье [19].

Цель настоящей обзорной статьи заключается в оценке клинических данных о применении пимекролимуса 1% крема в терапии АД лёгкой и средней степени тяжести во взаимосвязи с существующими потребностями в лечении пациентов и в сравнении с другими методами местной терапии АД. На основании обзора опубликованных данных и клинического опыта авторов, предлагается новый практический алгоритм лечения пациентов с АД лёгкой и средней степени тяжести с применением пимекролимуса.

Пимекролимус 1% крем и потребности в лечении АД лёгкой и средней степени тяжести

Подавление рецидивов АД

Отрицательной особенностью АД является его хроническое рецидивирующее течение, характеризующееся наличием экземы и зуда. Эти рецидивы заболевания оказывают значительное влияние на различные аспекты жизни пациента с АД, затрагивая его школьную успеваемость или производительность и продуктивность труда, нарушая качество сна и влияя на самооценку, настроение и способность к установлению и поддержанию взаимоотношений [20]. В действительности, один из опросов показал, что большинство пациентов с АД либо всегда, либо периодически испытывают беспокойство по поводу следующего обострения АД [20]. Короткие курсы ТКС обычно используются в качестве реактивной терапии первой линии выраженных рецидивов АД до подавления острого воспаления [1, 3, 7, 21, 22].

Несколько исследований продемонстрировали, что ранняя терапия пимекролимусом при появлении первых признаков или симптомов АД может препятствовать прогрессированию заболевания до развития рецидива и увеличивать интервал между рецидивами как у пациентов с активным заболеванием, так и у пациентов без такового [23–26]. Например, при сравнении пимекролимуса с плацебо наблюдалось 50% снижение среднего количества рецидивов на протяжении 6 месяцев (0,84 в сравнении

с 1,68, $p < 0,0001$) у детей и 30% снижение у взрослых (0,97 в сравнении с 1,39, $p = 0,0014$) с АД лёгкой и средней степени тяжести, не имевших или почти не имевших активных поражений кожи на момент включения в исследование и применявших препарат при появлении первых признаков и/или симптомов нового обострения. В обоих исследованиях средняя продолжительность времени до развития первого обострения при применении пимекролимуса была втрое дольше (дети: > 190 в сравнении с 59 днями; взрослые: > 190 в сравнении с 67 днями) [25, 26]. Эти преимущества также выражались в снижении необходимости в проведении резервной терапии ТКС (обсуждается в разделе «Снижение необходимости в использовании стероидов» ниже).

Кроме того, были проведены исследования, направленные на то, чтобы установить, способна ли проактивная поддерживающая терапия противовоспалительными средствами эффективно и продолжительно купировать воспалительный процесс в коже и предотвращать развитие обострений заболевания [27]. Поддерживающая терапия назначается после успешного купирования поражений и заключается в долгосрочном применении противовоспалительных средств на ранее поражённых участках кожи [3]. Суть этих исследований заключается в том, что даже во внешне нормальной и неповреждённой коже присутствует дисфункция барьера и субклиническое воспаление [4]. Несмотря на то, что, как показали исследования, поддерживающая терапия ТКС после стабилизации АД у пациента может оказывать благоприятное влияние на профилактику возникновения обострений АД, не рекомендуется проводить длительную поддерживающую терапию с использованием ТКС. Это связано с наличием у них потенциальных побочных эффектов, ассоциирующихся с их хроническим применением (см. раздел «Другие вопросы безопасности» ниже) [14, 28–32].

Было показано, что проактивная поддерживающая терапия с применением пимекролимуса характеризуется безопасностью и эффективно предотвращает обострения АД [33]. В общей сложности 268 детей и подростков с АД, достигших ремиссии заболевания или снижения показателей по шкале общей оценки исследователя (IGA), по меньшей мере, на один пункт, после проведения открытой фазы лечения препаратом пимекролимус (два раза в день, длительность лечения — до 6 недель), были рандомизированы в группы, получавшие пимекролимус один или два раза в день на протяжении 16 недель. Во время открытой фазы исследования почти у половины пациентов была достигнута ремиссия заболевания, а во время проведения поддерживающей терапии только у незначительного числа пациентов из каждой группы лечения отмечалось обострение заболевания, определяющееся как усугубление признаков АД до степени, когда возникает необходимость в использовании ТКС (рисунок 1).

Продолжительность времени до развития обострения в обеих группах значительно не различалась (скорректированное соотношение рисков 0,64; 95% ДИ 0,31–1,30; $p = 0,216$) [33]. На основании этих результатов авторы предположили, что поддерживающая терапия пимекролимусом, проводимая один раз в день после успешной

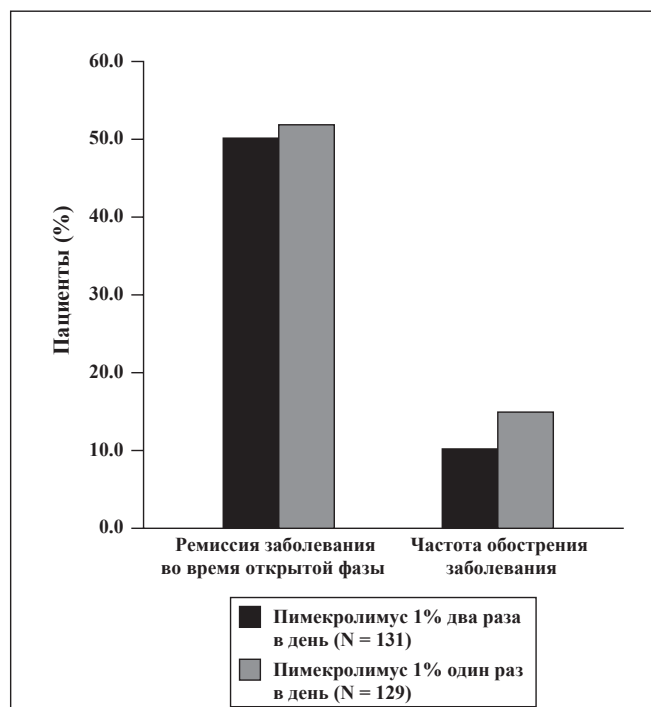


Рисунок 1. Ремиссия заболевания при проведении реактивной терапии и частота обострений при проведении поддерживающей терапии пимекролимусом [33].

терапии первичного обострения АД, являлась достаточным способом профилактики последующих рецидивов заболевания.

Быстрое облегчение зуда

Персистирующий и интенсивный зуд является наиболее важным клиническим симптомом АД и может указывать на развивающееся обострение АД. Зуд может являться причиной нарушений сна и развития стресса, как у самих пациентов, так и у членов их семей [14]. Зуд может приводить к появлению расчёсов, которые могут дополнительно травмировать нарушенный кожный барьер, способствуя дополнительному воспалению и последующему усугублению зуда. Как следствие, возникает порочный круг «зуд-расчёсы». Интенсивное или продолжительное расчёсывание может приводить к появлению эрозий и вторичному инфицированию. Таким образом, уменьшение зуда имеет первостепенную важность и, если это происходит быстро, может также повышать приверженность к лечению.

Недавно одним из важных медиаторов зуда был назван цитокин, интерлейкин-31, продуцируемый Th2-лимфоцитами [34, 35]. Это указывает на то, что МИК, селективно ингибирующие активацию Т-клеток и продукцию цитокинов, могут более эффективно снижать выраженность зуда, чем другие противозудные средства, включая антигистаминные препараты.

Клинические исследования взрослых и детей с АД лёгкой и средней степени тяжести и умеренно выраженным/тяжёлым зудом показали, что пимекролимус быстро снижает выраженность зуда в течение 48 часов после начала

лечения [36, 37]. Например, в исследовании с участием 198 взрослых более чем у половины применявших пимекролимус пациентов (56%) в течение 48 часов отмечалось регрессирование или снижение выраженности зуда, что существенно превышало долю пациентов в группе, получавшей плацебо (34%, $p = 0,003$). Значительные различия между группами сохранялись до конца 7-дневного исследования [36]. Эти данные поддерживаются результатами проведенных в условиях реальной практики исследований с участием 10000 пациентов, которые также продемонстрировали значительное и быстрое снижение ассоциирующихся с АД симптомов при ежедневном применении пимекролимуса [38–40]. В сравнительном исследовании с применением пимекролимуса 1% крема и такролимуса 0,03% мази через четыре дня после начала лечения в группе, получавшей пимекролимус, у несколько более высокого числа детей и подростков с умеренной формой АД отмечалось отсутствие или снижение выраженности зуда. Однако различия между видами лечения не являлись статистически значимыми (62% в сравнении с 49%, соответственно, $p = 0,182$) [41].

Повышение качества жизни

АД оказывает значительное влияние на жизнь пациентов и членов их семей [6, 42, 43]. Исследования показали, что это состояние негативно влияет на повседневную активность, включая обучение в школе, работу и социальные взаимоотношения, и что пациенты с АД могут испытывать тревогу, депрессию и другие психологические проблемы как результат наличия у них этого изнуряющего заболевания кожи [42]. Интенсивный зуд, сохраняющийся на протяжении дня, может усугубляться к ночи, приводя к нарушениям сна более чем у 60% пациентов, что, в свою очередь, приводит к развитию утомляемости и нарушению повседневной деятельности [42, 44].

Несколько краткосрочных и долгосрочных исследований показали, что терапия пимекролимусом ассоциируется со значительным улучшением качества жизни у пациентов с АД и их родителей по сравнению с плацебо контролем [23, 40, 45–48]. Например, в ходе 4-недельного исследования с участием 190 детей младенческого возраста с АД у участников, получавших терапию пимекролимусом, по сравнению с группой плацебо наблюдалось, по мнению их родителей, значительное улучшение по следующим параметрам качества жизни: психосоматическое состояние: 14,6% в сравнении с 6,2%; влияние на социальную жизнь: 6,7% в сравнении с 2,3%; доверие к лекарственной терапии: 10,0% в сравнении с 3,7%; эмоциональная адаптация к стрессовым нагрузкам: 16,1% в сравнении с 6,5%; принятие заболевания: 19,6% в сравнении с 7,0% [46].

Существуют отдельные данные, сравнивающие показатели качества жизни при лечении МИК и ТКС. Результаты 4-месячного наблюдательного исследования показали, что 77% пациентов, получавших терапию пимекролимусом, сообщали об улучшении показателей качества жизни, тогда как в группе лиц, получавших ТКС, этот показатель составил 42% [49].

Поддержание приверженности к лечению

В связи с тем, что пациентам с АД необходимо осуществлять регулярный уход за кожей на протяжении нескольких лет, препараты для лечения АД, помимо достаточной эффективности, должны обеспечивать высокий уровень приверженности к лечению. Поддержание приверженности к терапии является необходимым звеном успешной схемы лечения.

К факторам, способным оказать влияние на приверженность, относятся характеристики лекарственного препарата и особенности его применения. При сравнении пимекролимуса и ТКС в ходе крупного наблюдательного исследования с участием 3200 пациентов было показано, что пациенты чаще отдавали предпочтение пимекролимусу, чем ТКС, при этом почти вдвое большее количество пациентов сообщало, что применение пимекролимуса характеризуется большим удобством по сравнению с ТКС [49].

Аспекты безопасности и переносимости также оказывают влияние на приверженность к схемам лечения. Кортикофобия — известная проблема, ассоциирующаяся с применением ТКС, результатом которой является недостаточно оптимальное качество лечения у многих пациентов [14]. Как показали исследования, свыше 70% родителей и лиц, ухаживающих за детьми с АД, испытывают беспокойство по поводу наличия у ТКС побочных эффектов, что может снижать приверженность к данному виду терапии [50–53]. Более детально вопросы безопасности местных противовоспалительных средств для лечения АД освещаются ниже, в разделе «Другие вопросы безопасности».

Не способствует развитию атрофии кожи или нарушению эпидермального барьера

Препараты для лечения АД не должны приводить к развитию атрофии кожи и не должны нарушать уже поврежденный эпидермальный барьер, чтобы предотвращать проникновение и инфильтрацию раздражающих веществ и аллергенов. Длительное применение ТКС может приводить к атрофии кожи, главным образом, в результате ингибирования функции фибробластов и последующего снижения продукции коллагена [54]. Напротив, пимекролимус обладает селективным механизмом действия и не индуцирует атрофию кожи, поскольку не оказывает влияния на фибробласты в клинически значимых концентрациях [55].

Результаты нескольких клинических исследований подтвердили, что, в отличие от ТКС, применение пимекролимуса не ассоциируется с развитием атрофии кожи или нарушением эпидермального барьера. Рандомизированное 4-недельное клиническое исследование показало, что, по сравнению с пимекролимусом, триамцинолона ацетонид и бетаметазона-17-валерат индуцируют значительное снижение толщины кожи (12,2% и 7,8%, соответственно ($p < 0,001$)), при этом выраженные различия появляются только после восьми дней лечения [56]. Другое 6-недельное клиническое исследование показало, что пимекролимус способен приводить к регрессу вы-

званных ТКС атрофических изменений кожи, при этом снижение выраженности атрофии кожи наблюдалось у значительно большего числа пациентов, получавших пимекролимус, чем в группе плацебо (46,5% в сравнении с 17,6%, $p = 0,002$) [57]. Ещё одно 3-недельное исследование продемонстрировало, что состояние эпидермального барьера улучшалось на фоне применения пимекролимуса, но не на фоне применения бетаметазона-17-валерата. После лечения пимекролимусом в роговом слое выявлялись равномерные и непрерывные внеклеточные липидные двуслойные структуры, тогда как после применения бетаметазона-17-валерата структура кожного барьера и процесс образования липидного бислоя носили крайне неравномерный характер [58].

Согласно недавним исследованиям, пимекролимус способен восстанавливать эпидермальный барьер благодаря своему влиянию на экспрессию генов, являющихся необходимыми для нормального функционирования кожного барьера, в то время как ТКС оказывают в целом менее выраженное благоприятное влияние на эти гены (таблица 1) [59, 60]. К примеру, было показано, что бетаметазона-17-валерат, в отличие от пимекролимуса, вызывает значительное снижение экспрессии инволюкрина и небольших пролин-обогащённых белков (которые связывают с церамидами) в образцах кожи, полученных из очагов АД [60].

Лечение чувствительных участков кожи

АД часто возникает на тонких и чувствительных участках кожи, таких как лицо (веки, периоральная область), шея, область гениталий, подмышечная область и паховые складки. Поскольку МИК не приводят к развитию кожной атрофии, они представляют особенную пользу при лечении АД на таких участках кожи и, согласно Европейским рекомендациям, указаны в качестве терапии первой линии для применения в этих областях тела [1, 3, 61]. Дополнительным преимуществом МИК при лечении дерматита кожи век, поражающего около 80% пациентов, является тот факт, что применение этих препаратов не ассоциируется с повышением риска развития катаракты или глаукомы [57].

Несколько рандомизированных клинических исследований и проведённых в условиях реальной практики исследований с участием более чем 3500 пациентов показали, что пимекролимус является высокоэффектив-

ным средством для лечения дерматита в области лица как у взрослых, так и у детей [38, 57, 62–64]. Так, после 6 недель лечения пимекролимусом, по сравнению с плацебо, у значительно большего числа взрослых наблюдался полный или почти полный регресс АД в области лица (47% в сравнении с 16%, $p < 0,001$) и регресс дерматита кожи век (45% в сравнении с 19%, $p < 0,001$) [57]. Подобным же образом, шестинедельная терапия пимекролимусом у детей сопровождалась значительным повышением числа пациентов с полным или почти полным регрессом АД в области лица, по сравнению с группой плацебо (74,5% в сравнении с 51%, $p < 0,001$) [62].

Результаты сравнительного исследования с применением пимекролимуса 1% крема и 0,03% мази такролимус у педиатрических пациентов с АД умеренной степени тяжести подтвердили, что пимекролимус может проявлять более выраженную эффективность при лечении поражений области головы и шеи. При применении пимекролимуса наблюдалось 54%-ое снижение доли поражённых АД участков головы и шеи относительно исходных показателей, тогда как при применении такролимуса показатель снижения составил 35%, несмотря на то, что различия между методами лечения не являлись статистически значимыми [41].

Снижение риска развития кожных инфекций

Как известно, пациенты с АД являются более восприимчивыми к бактериальным, грибковым и вирусным инфекциям кожи, чем лица, не страдающие данным заболеванием [65, 66]. В связи с нарушением функции эпидермального барьера и снижением экспрессии антимикробных протеинов при острой экземе происходит быстрая колонизация эпидермиса такими микроорганизмами, как *Staphylococcus aureus*, который является наиболее распространённым обнаруживаемым микроорганизмом [67]. Недавние исследования показали, что во время обострений заболевания наблюдается снижение нормального разнообразия кожного микробиома, что в конечном итоге приводит к повышению распространённости *S. aureus* [9]. Терапия, направленная на лечение экземы, способствует восстановлению биоразнообразия кожного микробиома [9].

Мощные противовоспалительные эффекты ТКС могут приводить к повышению восприимчивости к бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям. На животных

Таблица 1. Анализ профиля генной экспрессии в образцах кожи, полученных из очагов АД, после проведения местной терапии пимекролимусом 1% кремом или бетаметазона-17-валератом [60].

	Пимекролимус	Бетаметазона-17-валерат
Маркеры иммунных клеток и воспаления	(↓)	↓↓↓
Филагрин и лорикрин	↑	↑
Инволюкрин и небольшие пролин-обогащённые белки (связанные с церамидами)	± 0	↓↓↓
Ферменты для синтеза липидов	± 0	↓↓↓

↓↓↓, значительное снижение; (↓), незначительное снижение; ↑, лёгкое повышение; ± 0, только незначительные эффекты; АД, атопический дерматит.

моделях было продемонстрировано нарушение функции дендритных клеток и выраженное снижение экспрессии антимикробного пептида [68–70]. В отличие от ТКС пимекролимус не оказывает влияния на функцию дендритных клеток. Кроме того, он может усиливать экспрессию антимикробных протеинов в кератиноцитах и повышать их способность ингибировать рост *S. aureus* [69, 71]. Таким образом, применение пимекролимуса не ассоциируется с повышением риска развития кожных инфекций. Согласно результатам одного из клинических исследований, на протяжении 12 месяцев у пациентов, получавших терапию пимекролимусом, вдвое реже наблюдались кожные инфекции, чем у пациентов, получавших ТКС (15,4% в сравнении с 29,7%) [72]. Эти данные поддерживаются результатами исследования, проведенного в условиях реальной клинической практики, которое продемонстрировало более низкую частоту развития кожных инфекций у пациентов, получавших пимекролимус, по сравнению с ожидаемыми показателями у пациентов с АД на протяжении 6-месячного периода (таблица 2) [38]. При развитии кожных инфекций, в зависимости от степени тяжести и распространённости заболевания, необходимо назначение короткодействующих местных антисептиков или системных антибиотиков/противовирусных препаратов [3].

Другие вопросы безопасности

Учитывая хроническую и рецидивирующую природу заболевания, безопасность терапии АД является вопросом особой значимости, поскольку необходимость в проведении регулярной терапии сохраняется на протяжении многих лет.

Побочные эффекты, связанные с применением ТКС, зависят от специфики используемого ТКС, его мощности и области применения. Считается, что побочные эффекты объясняются неспецифическим механизмом действия этих противовоспалительных препаратов [73, 74]. К местным побочным эффектам, связанным с длительным применением ТКС, относятся атрофия, стрии, петехии, телеангиоэктазии и акне [7, 73]. Системные побочные эффекты, такие как супрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), встречаются редко и обычно ассоциируются с применением мощных или очень мощных ТКС [3, 7, 73].

Наиболее распространённым побочным эффектом, связанным с применением ТКС, является преходящее ощущение тепла или жжения на участке нанесения препарата

на протяжении первых нескольких дней лечения [75–77]. Так, новые данные показывают, что ингибиторы кальциневрина могут напрямую оказывать влияние на кожные нервы, модулируя функцию ионных каналов, таких как TRPV1 (рецептор транзитного потенциала по ваниллоиду, подтип 1), первоначально приводя к высвобождению субстанции Р (SP), а затем ингибируя её повторное накопление. Это может объяснять возникающее после применения МИК ощущение жжения, опосредованное субстанцией Р, а также последующую противозудную активность препарата [78, 79]. Важная роль SP в качестве медиатора зуда при АД дополнительно поддерживается данными о том, что воздействие на рецептор SP (рецептор нейрокина 1 (NRK1)) апрепитантом, специфическим ингибитором NK1, приводит к значительному снижению зуда у пациентов с АД [80].

Связанные с МИК местные реакции на участке нанесения препарата встречаются реже и имеют более короткую продолжительность при применении пимекролимуса, по сравнению с такролимусом, что может повышать приверженность пациентов к лечению. В исследовании с участием 141 педиатрического пациента с АД частота развития эритемы/раздражения на 4 день лечения была значительно ниже при использовании пимекролимуса 1% крема, по сравнению с такролимусом 0,03% мази (8% в сравнении с 19%, $p = 0,039$). Кроме того, у значительно меньшего числа применявших пимекролимус пациентов эти побочные эффекты сохранялись на протяжении более чем 30 минут, по сравнению с пациентами, применявшими такролимус 0,03% мазь (0% в сравнении с 85%, $p < 0,001$) [41].

В связи с более высоким молекулярным весом и липофильностью МИК хуже, чем ТКС, проникают через кожный покров и, таким образом, обладают гораздо меньшим риском развития системных побочных эффектов [75, 81]. Фармакокинетические исследования пимекролимуса указали на наличие минимальной системной экспозиции, независимо от возраста пациента и степени заболевания [82–84]. В сравнении с ТКС, пимекролимус является в 8 раз более липофильным препаратом, чем такролимус, что повышает его сродство к кожному покрову и характеризуется в 10 раз меньшей способностью к инфильтрации через эпидермис, что существенно снижает его системную экспозицию [81, 85]. Эта более низкая системная экспозиция пимекролимуса в конечном итоге может указывать на наличие у пимекролимуса более благоприятного профиля безопасности, в сравнении с такролимусом.

Таблица 2. Частота развития кожных инфекций у пациентов, получавших пимекролимус, в сравнении с показателями, ожидаемыми у пациентов с АД.

Кожная инфекция	Пимекролимус (% пациентов)	Ожидаемая частота развития (% пациентов)
Простой герпес	2,1 [72]	6 – 10 [92 – 14]
Контагиозный моллюск	1,2 [72]	4 – 13 [93, 95]
Простая бородавка (вирус папилломы человека)	0,3 [72]	4 – 17 [92, 93]

Длительные клинические и эпидемиологические исследования показали, что применение пимекролимуса не ассоциируется с повышением риска развития онкологических заболеваний, что, возможно, объясняется отсутствием у него системного накопления [75, 86]. К примеру, когортное исследование типа «случай-контроль» с участием 293253 пациентов с АД, у 294 из которых развилась лимфома, показало, что риск развития лимфомы не повышался у пациентов, получавших пимекролимус (отношение шансов: 0,8; 95% ДИ: 0,4–1,6) или такролимус (отношение шансов: 0,8; 95% ДИ: 0,4–1,7). Напротив, риск развития лимфомы повышался у пациентов, получающих пероральные стероиды (отношение шансов: 1,5; 95% ДИ: 1,0–2,4) [87]. Кроме того, как показало недавнее исследование, частота развития лимфомы у пациентов, применявших пимекролимус, в 54 раза ниже, чем в общей популяции США [88]. Несмотря на поступление единичных сообщений о развитии лимфомы кожи у пациентов, применяющих МИК, есть основания полагать, что у этих пациентов был ошибочно диагностирован АД вместо уже существующей лимфомы кожи [89]. Кроме того, в настоящее время отсутствуют доказательства того, что местное применение ингибиторов кальциневрина, таких как пимекролимус, ассоциируется с повышением риска развития меланомного или немеланомного рака кожи [90].

Снижение необходимости в использовании стероидов

Ещё одним потенциальным преимуществом МИК является их стероидсберегающий эффект. Несмотря на то, что ТКС остаются основным звеном терапии АД, побочные эффекты, ассоциирующиеся с их длительным применением, могут привести к нежеланию их использовать, что, в свою очередь, может привести к несоблюдению терапевтического режима и последующей неудаче в лечении заболевания [20, 50–53]. Кроме того, многие пациенты с АД имеют сопутствующие заболевания, такие как бронхиальная астма и аллергический ринит, которые также требуют проведения терапии кортикостероидами [11, 91].

В клинических и проведённых в условиях реальной практики исследованиях с кратковременным и длительным периодическим применением пимекролимуса у детей и взрослых неоднократно сообщалось о снижении необходимости в использовании ТКС [23–26, 38]. Этот стероидсберегающий эффект был наглядно продемонстрирован результатами исследования с участием 713 детей с АД, получавших терапию пимекролимусом или плацебо при возникновении первых признаков или симптомов обострения АД. На протяжении 12 месяцев у 57,4% применявших пимекролимус пациентов не требовалось назначение ТКС для купирования обострений заболевания, тогда как в группе плацебо этот показатель составил 31,6% [24]. Кроме того, 5-летнее открытое сравнение пимекролимуса в виде 1% крема с ТКС низкой и умеренной мощности у младенцев в возрасте 3 – < 12 месяцев, страдающих АД лёгкой и средней степени тяжести (так на-

зываемое исследование «Petite»), показало, что оба вида лечения являются одинаково эффективными, несмотря на то, что применение пимекролимуса ассоциировалось со значительным стероидсберегающим эффектом (неопубликованные данные, Meda).

Новый алгоритм лечения АД

В помощь практикующим врачам, вовлечённым в проблему лечения пациентов с АД лёгкой и средней степени тяжести, на основании данных, обсуждаемых в данной статье, и своего собственного клинического опыта, авторы разработали новый алгоритм лечения этого заболевания при помощи пимекролимуса (рисунки 2). Авторы также рекомендуют всем пациентам проводить общие мероприятия по уходу за кожей, такие как приём тёплых ванн продолжительностью 5 минут каждый день или через день, поскольку это способствует увлажнению и очищению кожи, так же как и удалению корочек и/или чешуек [3]. Чтобы предотвратить потерю влаги и пересыхание кожи, после её высушивания похлопывающими движениями при помощи полотенца следует обильно наносить увлажняющие и смягчающие средства [3]. Авторы настоятельно рекомендуют проводить регулярную оценку состояния пациентов, позволяющую получить представление об эффективности и переносимости лечения.

В действующем терапевтическом алгоритме нанесение пимекролимуса 1% крема дважды в день рекомендуется в качестве терапии первой линии для пациентов с диагностированным длительно существующим АД лёгкой степени при появлении первых признаков и симптомов заболевания. Эти рекомендации основаны на данных исследований пимекролимуса, проводившихся в условиях реальной клинической практики, которые, например, продемонстрировали улучшение показателей по шкале общей оценки исследователя (IGA) в течение одной недели после начала лечения у 43% пациентов с лёгкой степенью заболевания [38].

У пациентов с АД лёгкой и средней степени тяжести для быстрого купирования воспаления рекомендуется применение ТКС дважды в день на протяжении первых 3–4 дней. Затем по одному разу в день следует использовать ТКС и пимекролимус 1% крем, а после отмены ТКС пимекролимус 1% крем может использоваться два раза в день. Эти рекомендации основываются на клиническом опыте авторов. После регрессирования экземы и зуда пимекролимус 1% крем рекомендуется применять дважды в день до исчезновения признаков или симптомов.

Пациентам с рецидивирующим АД пимекролимус 1% крем следует назначать в качестве поддерживающей терапии на ранее поражённых участках кожи после полного разрешения очагов, либо один раз в день на протяжении семи дней в неделю до трёх месяцев, либо реже, в зависимости от рекомендаций лечащего врача. Было показано, что после успешного разрешения активных очагов АД вышеупомянутая схема эффективно предотвращает последующие обострения заболевания [33]. Пациентам без активного заболевания рекомендована ранняя тера-

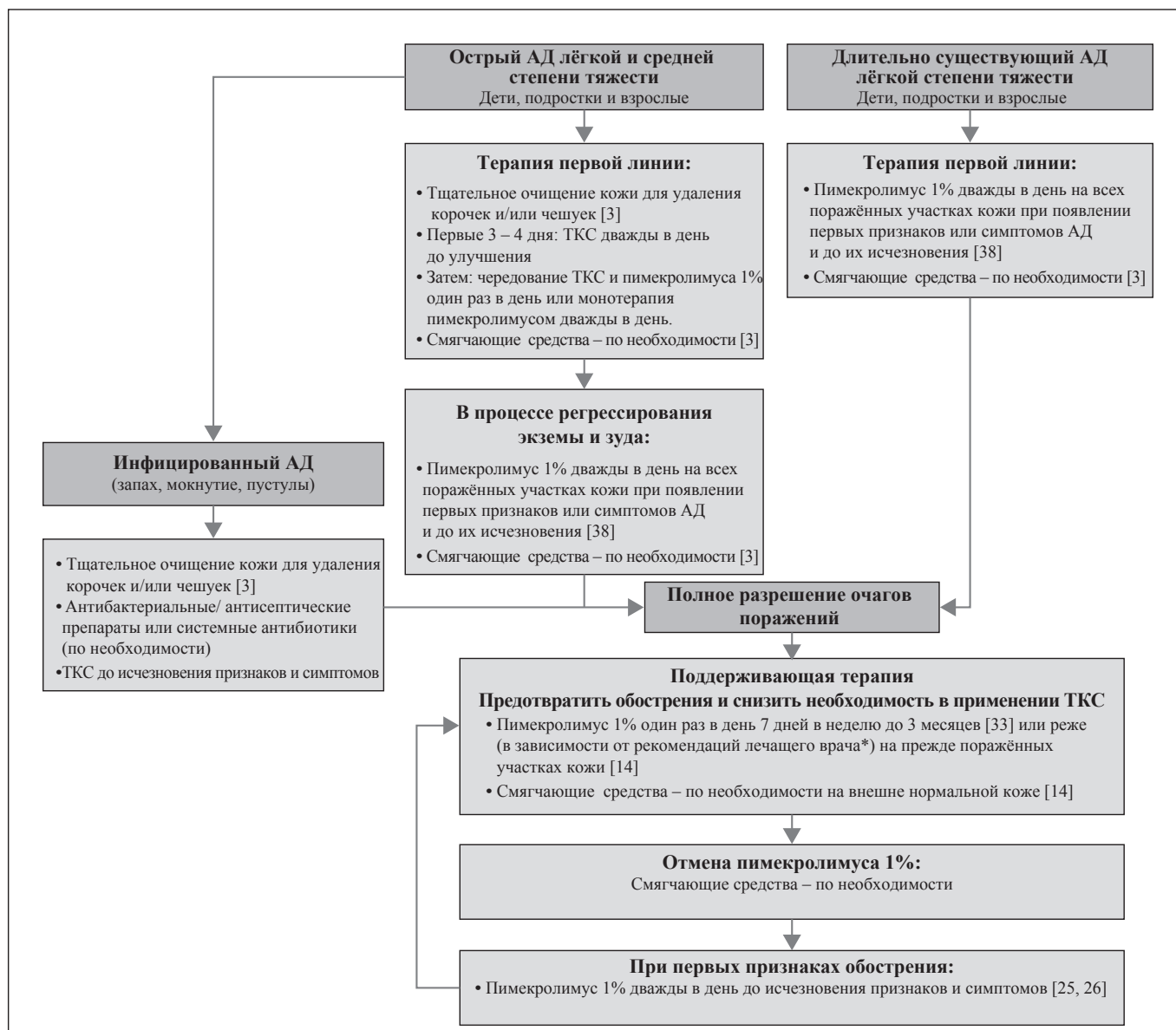


Рисунок 2. Алгоритм лечения АД лёгкой и средней степени тяжести.
*Не указано в Краткой характеристике препарата для пимекролимуса.
АД – атопический дерматит; ТКС – топический кортикостероид.

пия при первом появлении признаков или симптомов обострений АД пимекролимусом 1% кремом дважды в день, поскольку, как было показано, она замедляет прогрессирование заболевания до развития обострений, снижает экспозицию ТКС и в этих условиях продлевает период ремиссии [25, 26].

Наконец, авторы рекомендуют при необходимости назначать короткие курсы местных антисептиков или системных антибиотиков/противовирусных средств пациентам с инфицированным АД лёгкой и средней тяжести, а также продолжать у них терапию ТКС до исчезновения признаков и симптомов (рисунок 2). Как обсуждалось ранее, пациенты с АД более восприимчивы к бактериальным, грибковым и вирусным кожным инфекциям, и эти инфекции могут приводить к усугублению кожных поражений [1, 7, 14].

Выводы

АД — это часто встречающееся поражение кожи, оказывающее значительное влияние на качество жизни пациента. Препараты для лечения АД должны быстро купировать симптомы заболевания, повышать качество жизни и предотвращать обострения. Учитывая хронический и рецидивирующий характер заболевания, терапевтические средства должны обеспечивать достаточную приверженность к лечению и характеризоваться хорошей переносимостью.

В рамках нового алгоритма лечения пациентов с АД применение пимекролимуса рекомендовано пациентам с АД лёгкой и средней степени тяжести после проведения первоначальной терапии ТКС. Также препарат может оказывать благоприятное воздействие при применении

в качестве поддерживающей терапии для профилактики обострений заболевания. Пимекролимус повышает качество жизни пациентов, а также обладает стероидсберегающим эффектом, который является особенно важным для пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как бронхиальная астма и аллергический ринит, которые также лечатся с применением кортикостероидов. В отличие от ТКС, пимекролимус не приводит к развитию дисфункции эпидермального барьера или атрофии кожи и подходит для применения на чувствительных участках кожи, таких как лицо, область вокруг глаз и кожные складки. По сравнению с ТКС, пимекролимус обладает более благоприятным профилем безопасности, не повышает вероятность развития кожных инфекций и пользуется предпочтением у пациентов. Также терапия пимекролимусом ассоциируется с меньшим количеством побочных реакций в зоне применения и характеризуется более низкой системной экспозицией, чем такролимус. В своей совокупности эти данные показывают, что пимекролимус 1% крем может рассматриваться как препарат выбора для лечения АД лёгкой и средней степени тяжести как у детей, так и у взрослых, в особенности на чувствительных участках кожи.

Ссылки

- Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/RACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 152-69.
- Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 317-28.
- Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1045-60.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358: 1483-94.
- Odihambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1251-8.
- McKenna SP, Doward LC. Quality of life of children with atopic dermatitis and their families. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 228-31.
- Watson W, Kapur S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7 Suppl 1: S4.
- Barnetson RS, Rogers M. Childhood atopic eczema. *BMJ* 2002; 324: 1376-9.
- Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012; 22: 850-9.
- Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 4-13.
- Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30: 269-80.
- Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 99-106.
- Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 933-8.
- Plotz SG, Ring J. What's new in atopic eczema? *Expert Opin Emerg Drugs* 2010; 15: 249-67.
- Cork MJ, Danby S. Skin barrier breakdown: a renaissance in emollient therapy. *Br J Nurs* 2008; 18: 872-7.
- Kalavala M, Dohil MA. Calcineurin inhibitors in pediatric atopic dermatitis: a review of current evidence. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12: 15-24.
- Hultsch T, Muller KD, Meingassner JG, Grassberger M, Schopf RE, Knop J. Ascomycin macrolactam derivative SDZ ASM 981 inhibits the release of granule-associated mediators and of newly synthesized cytokines in RBL 2H3 mast cells in an immunophilin-dependent manner. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 501-7.
- Grassberger M, Baumruker T, Enz A, et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *Br J Dermatol* 1999; 141: 264-73.
- Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1176-93.
- Zuberbier T, Orlov SJ, Paller AS, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 226-32.
- Hoare C, LiWan PA, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1-191.
- Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association "Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines". *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 391-404.
- Meurer M, Folster-Holst R, Wozel G, Weidinger G, Jungner M, Brautigam M. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* 2002; 205: 271-7.
- Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002; 110: e2.
- Sigurgeirsson B, Ho V, Ferrandiz C, Andriano K, Grinienko A, Jimenez P. Effectiveness and safety of a prevention-of-flare-progression strategy with pimecrolimus cream 1% in the management of paediatric atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1290-301.
- Gollnick H, Kaufmann R, Stough D, et al. Pimecrolimus cream 1% in the long-term management of adult atopic dermatitis: prevention of flare progression. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1083-93.
- Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2011; 164: 415-28.
- Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003; 326: 1367.
- Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, Gerretsen AL, Mulder PG, Oranje AP. Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 59-66.
- Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 528-37.
- Peserico A, Stadler G, Sebastian M, Fernandez RS, Vick K, Bieber T. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol* 2008; 158: 801-7.
- Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group. *Br J Dermatol* 1999; 140: 1114-21.
- Ruer-Mulard M, Aberer W, Gunstone A, et al. Twice-daily versus once-daily applications of pimecrolimus cream 1% for the prevention of disease relapse in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 551-8.
- Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, et al. Interleukin 31, acytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol* 2004; 5: 752-60.
- Sonkoly E, Muller A, Lauerma AL, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 411-7.
- Kaufmann R, Bieber T, Helgesen AL, et al. Onset of pruritus relief with pimecrolimus cream 1% in adult patients with atopic dermatitis: a randomized trial. *Allergy* 2006; 61: 375-81.
- Fowler J, Johnson A, Chen M, Abrams K. Improvement in pruritus in children with atopic dermatitis using pimecrolimus cream 1%. *Cutis* 2007; 79: 65-72.
- Lubbe J, Friedlander SF, Cribier B, et al. Safety, efficacy, and dosage of 1% pimecrolimus cream for the treatment of atopic dermatitis in daily practice. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 121-31.
- Luger TA, Gollnick H, Schwennessen T, Bextermoller R, Freytag S, Brautigam M. Safety and efficacy of pimecrolimus cream 1% in the daily practice: results of a patient self-observation study in patients with atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 908-14.
- Sunderkotter C, Weiss JM, Bextermoller R, Loffler H, Schneider D. Post-marketing surveillance on treatment of 5,665 patients with atopic dermatitis using the calcineurin inhibitor pimecrolimus: positive effects on major symptoms of atopic dermatitis and on quality of life. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 301-6.
- Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, et al. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 515-25.
- Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 984-92.
- Katsarou A, Armenaka M. Atopic dermatitis in older patients: particular points. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 12-8.
- Leo HL, Bender BG, Leung SB, Tran ZV, Leung DY. Effect of pimecrolimus cream 1% on skin condition and sleep disturbance in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 691-3.
- Whalley D, Huels J, McKenna SP, Van Assche D. The benefit of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) on parents' quality of life in the treatment of pediatric atopic dermatitis. *Pediatrics* 2002; 110: 1133-6.
- Staab D, Kaufmann R, Brautigam M, Wahn U. Treatment of infants with atopic eczema with pimecrolimus cream 1% improves parents' quality of life: a multicenter, randomized trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 527-33.
- McKenna SP, Whalley D, de Prost Y, et al. Treatment of paediatric atopic dermatitis with pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981): impact on quality of life and health-related quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 248-54.
- Ingram JR, Martin JA, Finlay AY. Impact of topical calcineurin inhibitors on quality of life in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10: 229-37.
- Gollnick H, Luger T, Freytag S, Brautigam M. StabiEL: stabilization of skin condition with Elidel—a patients' satisfaction observational study addressing the treatment, with pimecrolimus cream, of atopic dermatitis pretreated with topical corticosteroid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1319-25.
- Fischer G. Compliance problems in paediatric atopic eczema. *Australas J Dermatol* 1996; 37 Suppl 1: S10-3.
- Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol* 2011; 165: 808-14.
- Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000; 142: 931-6.
- Fukaya M. Why do patients with atopic dermatitis refuse to apply topical corticosteroids? *Dermatology* 2000; 201: 242-5.
- Nuutinen P, Riekkki R, Parikka M, et al. Modulation of collagen synthesis and mRNA by continuous and intermittent use of topical hydrocortisone in human skin. *Br J Dermatol* 2003; 148: 39-45.
- Grassberger M, Steinhoff M, Schneider D, Luger TA. Pimecrolimus – an anti-inflammatory drug targeting the skin. *Exp Dermatol* 2004; 13: 721-30.
- Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 507-13.
- Murrell DF, Calvieri S, Ortonne JP, et al. A randomized controlled trial of pimecrolimus cream 1% in adolescents and adults with head and neck atopic dermatitis and intolerant of, or dependent on, topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 2007; 157: 954-9.
- Jensen JM, Pfeiffer S, Witt M, et al. Different effects of pimecrolimus and betamethasone on the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: R19-28.
- Grzanka A, Zembracka-Gala J, Rachowska R, Bozek A, Kowalska M, Jarzab J. The effect of pimecrolimus on expression of genes associated with skin barrier dysfunction in atopic dermatitis skin lesions. *Exp Dermatol* 2012; 21: 184-8.
- Jensen JM, Scherer A, Wanke C, et al. Gene expression is differently affected by pimecrolimus and betamethasone in lesional skin of atopic dermatitis. *Allergy* 2012; 67: 413-23.
- Draeos ZD. Use of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in thin and sensitive skin areas. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 985-94.
- Hoeger PH, Lee KH, Jautova J, et al. The treatment of facial atopic dermatitis in children who are intolerant of, or dependent on, topical corticosteroids: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2009; 160: 415-22.
- Ring J, Abraham A, de Cuyper C, et al. Control of atopic eczema with pimecrolimus cream 1% under daily practice conditions: results of a > 2000 patient study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 195-203.
- Zuberbier T, Brautigam M. Long-term management of facial atopic eczema with pimecrolimus cream 1% in paediatric patients with mild to moderate disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 718-21.
- Lubbe J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 641-54.
- Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 667-74.
- Leung DY. Infection in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 399-404.
- Wong VK, Della CC, Schonfeld S, Mastrangelo AM, Lebwohl M. Use and abuse of topical corticosteroids in infections of the skin and related structures. *J Drugs Dermatol* 2003; 2: 268-76.
- Hoeltzeneker W, Meingassner JG, Ecker R, Stieling G, Stuetz A, Elbe-Burger A. Corticosteroids but not pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 673-84.
- Jensen JM, Ahrens K, Meingassner J, et al. Differential suppression of epidermal antimicrobial protein expression in atopic dermatitis and in EFAD mice by pimecrolimus compared to corticosteroids. *Exp Dermatol* 2011; 20: 783-8.
- Buchau AS, Schaub J, Hultsch T, Stuetz A, Gallo RL. Pimecrolimus enhances TLR2/6-induced expression of antimicrobial peptides in keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2646-54.
- Luger TA, Lahfa M, Folster-Holst R, et al. Long-term safety and tolerability of pimecrolimus cream 1% and topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol Treat* 2004; 15: 169-78.
- Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1-15.
- Hultsch T, Kapp A, Spergel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology* 2005; 211: 174-87.
- Langley RG, Luger TA, Cork MJ, Schneider D, Paul C. An update on the safety and tolerability of pimecrolimus cream 1%: evidence from clinical trials and post-marketing surveillance. *Dermatology* 2007; 215 Suppl 1: 27-44.

76. Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a metaanalysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat* 2010; 21: 144-56.
77. Rustin MH. The safety of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis: a review. *Br J Dermatol* 2007; 157: 861-73.
78. Pereira UJ, Boulais N, Lebonvallet N, Pennec JP, Dorange G, Misery L. Mechanisms of the sensory effects of tacrolimus on the skin. *Br J Dermatol* 2010; 163: 70-7.
79. Stander S, Stander H, Seeliger S, Luger TA, Steinhoff M. Topical pimecrolimus and tacrolimus transiently induce neuropeptide release and mast cell degranulation in murine skin. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1020-6.
80. Stander S, Siepmann D, Herrgott I, Sunderkotter C, Luger TA. Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: a novel antipruritic strategy. *PLoS One* 2010; 5: e10968.
81. Billich A, Aschauer H, Aszodi A, Stuetz A. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *Int J Pharm* 2004; 269: 29-35.
82. Van Leent EJ, Ebelin ME, Burtin P, Dorobek B, Spuls PI, Bos JD. Low systemic exposure after repeated topical application of Pimecrolimus (Elidel), SD Z ASM 981 in patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 2002; 204: 63-8.
83. Allen BR, Lakhapaul M, Morris A, et al. Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis patients. *Arch Dis Child* 2003; 88: 969-73.
84. Lakhapaul M, Davies T, Allen BR, Schneider D. Low systemic exposure in infants with atopic dermatitis in a 1-year pharmacokinetic study with pimecrolimus cream 1%. *Exp Dermatol* 2006; 15: 138-41.
85. Draelos Z, Nayak A, Pariser D, et al. Pharmacokinetics of topical calcineurin inhibitors in adult atopic dermatitis: a randomized, investigator-blind comparison. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 602-9.
86. Thaci D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 52-6.
87. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernandez C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 808-16.
88. Carr WW. Topical Calcineurin Inhibitors for Atopic Dermatitis: Review and Treatment Recommendations. *Paediatr Drugs* 2013.
89. Berger TG, Duvic M, Van Voorhees AS, VanBeek MJ, Frieden IJ. The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: safety concerns. Report of the American Academy of Dermatology Association Task Force. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 818-23.
90. Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Br J Dermatol* 2011; 165: 465-73.
91. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S118-27.
92. Bonifazi E, Garofalo L, Pisani V, Meneghini CL. Role of some infectious agents in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1985; 114: 98-100.
93. Giannetti A. Viral skin diseases in atopic dermatitis. In: Happle R, Grosshans E, editors. *Pediatric dermatology*. Berlin: Springer-Verlag, 1987: 110-3.
94. David TJ, Longson M. Herpes simplex infections in atopic eczema. *Arch Dis Child* 1985; 60: 338-43.
95. Seize MB, Ianhez M, Cestari SC. A study of the correlation between molluscum contagiosum and atopic dermatitis in children. *An Bras Dermatol* 2011; 86: 663-8.

