

Топические ингибиторы кальциневрина при атопическом дерматите у детей

Д.Ш.Мачарадзе

Детская городская поликлиника №102, Москва

В обзоре литературы представлены современные данные о результатах использования пимекролимуса (1% крем) – топического ингибитора кальциневрина. Показаны его высокие эффективность и безопасность при атопическом дерматите легкого и среднетяжелого течения у детей различного возраста, позволяющие улучшить качество жизни пациентов и их семей. Приводится обоснованное мнение исследователей о том, что топические ингибиторы кальциневрина могут рассцениваться как альтернатива местной гормональной терапии.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, пимекролимус, топические ингибиторы кальциневрина

Topical inhibitors of calcineurin in the treatment of atopic dermatitis in children

D.S.Matcharadze

Children's Municipal Polyclinic No 102, Moscow

The review presents the modern data relative to the results of using of pimecrolimus 1% cream – the topical inhibitor of calcineurin. The high effectiveness and safety of the medicine in the treatment of the children of different ages with atopic dermatitis in mild and medium-severe forms was demonstrated, that allows improving the quality of life of the patients and their families. The reasonable opinion of the researchers about the therapy with topical inhibitors of calcineurin alternatively to the local hormonal treatment has been adduced.

Key words: atypical dermatitis, children, pimecrolimus, topical inhibitors of calcineurin

Атопический дерматит (АД) – это хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, требующее длительного лечения.

На всех стадиях течения АД больным показана наружная терапия, которая включает общий уход за кожей и применение смягчающих и увлажняющих средств. Эффективность последних в достижении контроля над воспалением кожи сомнительна [1, 2].

Наличие кожного зуда при АД (нередко достаточно выраженного) позволяет ожидать значительного эффекта от применения антигистаминных средств. Однако, несмотря на разработку новых поколений этих препаратов, с позиции доказательной медицины убедительных подтверждений этому нет [1]. Сегодня доказательная медицина не подвергает сомнению лишь терапевтическую ценность топических глюкокортикостероидов (тГКС) [1]. Между тем, даже применение этих препаратов нового поколения не всегда достаточно эффективно, их действие проявляется медленно или сопровождается нежелательными побочными явлениями. Более того, практически ни один из них не обладает достаточным хорошим соотношением эффективности/безопасность. Клинические исследования подтверждают: чем сильнее дейст-

вует кортикостероидный препарат, тем больше у него побочных реакций [3]. К тому же довольно значительное количество пациентов (~75%) опасаются применять тГКС, а 24% из них, возможно, не соблюдают режим их применения [4]. Дело в том, что рецидивирующее и рефрактерное течение АД требует длительного использования тГКС, с чем связано возникновение серьезных побочных реакций (атрофия кожи, стрии, телеангиэктазии и т.д.). Из-за относительно большей площади поверхности и анатомо-физиологических особенностей кожи у новорожденных и детей раннего возраста резко возрастает риск возникновения системных побочных действий (супрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой) [5]. Кроме того, их не рекомендуют наносить на участки с тонкой кожей (лицо), а отмена тГКС практически у большинства больных вызывает возобновление симптомов АД и их утяжеление.

Несмотря на предполагаемую взаимосвязь между АД и колонизацией кожи *Staphylococcus aureus*, при отсутствии клинических проявлений инфекционного процесса польза пероральных или местных антибиотиков также не доказана [1].

Доказательства неэффективности перечисленных выше лекарств, а также других альтернативных методов терапии АД явились предпосылкой для разработки нового направления научных исследований в этой области, поскольку длительно сохраняющийся у ребенка зуд кожи не только негативно влияет на него самого, но и является стрессовой ситуацией для всей семьи, что делает лечение АД особенно сложной проблемой [6].

Для корреспонденции:

Мачарадзе Дали Шотаевна, доктор медицинских наук, врач-аллерголог детской городской поликлиники №102
Адрес: 127549, Москва, ул. Мурановская, 12В
Телефон: (095) 407-7088

Статья поступила 25.03.2004 г., принята к печати 30.09.2004 г.

Исходя из иммунных механизмов патогенеза АД, наиболее перспективным подходом к его терапии представляется подавление функций Т-клеток и активности специфических цитокинов [7]. Уже проведены клинические испытания ряда препаратов – так называемых модуляторов цитокинов, в частности иммуномодуляторов CpGDNA, SRL 172, модифицированного эндотоксина (Lipid A) и др. [8–10].

Еще раньше в качестве ингибиторов синтеза цитокинов при бронхиальной астме и АД, наряду с ГКС, стали применять циклоспорин А [9]. Однако выяснилось, что, будучи не селективным ингибитором функций Т-лимфоцитов, он имеет целый ряд побочных действий, что ограничивает его использование, особенно в педиатрии [11, 12].

В 1980-е годы в Японии из макролактаманного микроба *Streptomyces tsukubaensis* впервые была изолирована субстанция FK506, у которой ученые выявили иммуномодулирующие свойства, подобные циклоспоруину А [13, 14]. Огромным преимуществом этого вещества явилась возможность его местного применения при воспалительных заболеваниях кожи [15]. Избирательное действие FK506 в коже основано на ингибировании фосфатазной активности кальциневрина и транскрипционного фактора Т-лимфоцитов [16]. Это приводит к супрессии продукции таких цитокинов, как IL-2, IL-4, IL-5, GM-CSF, что является основой терапевтического действия самого препарата, получившего торговое название *Protopic* (такролимус 0,03%, 0,1%),

В процессе дальнейших научных разработок из более чем 400 производных аскомицина путем ферментации *Streptomyces hydropscopicus var. ascomyceticus* был изолирован дериват SDZ ASM 981. Вначале этому веществу приписывали фунгицидное действие, однако спустя 20 лет была обнаружена чрезвычайно важная взаимосвязь между структурой SDZ ASM 981 и его иммуномодулирующими свойствами, проявляющимися в коже [17]. В дальнейшем эта субстанция получила название пимекролимус (торговое название Элидел, компания Novartis, Германия, регистрационный номер ПН⁰014689/01-2002). В Российской Федерации препарат разрешен к применению у детей с 6 мес.

Пимекролимус – бесцветное, растворимое соединение, механизм действия которого состоит в ингибировании активации Т-клеток [18]. В этих клетках пимекролимус связывается со специфическим цитозольным рецептором макрофиллина макрофиллином-12. Образовавшийся комплекс пимекролимус-макрофиллин-12 ингибирует фермент кальциневрин-фосфатазу [19]. Кальциневрин – это Ca^{2+} /кальмодулин-зависимый протеин, который регулирует транслокацию цитозольных компонентов нуклеарного фактора активированных Т-лимфоцитов (NF-AT) в ядро. Комплекс пимекролимус-макрофиллин предотвращает образование и высвобождение различных провоспалительных цитокинов, особенно Th_1 - (IL-2, $IFN\gamma$) и Th_2 -типов иммунного ответа (IL-4, IL-10) [18, 19]. В экспериментах на животных пимекролимус не влиял на высвобождение IL-8 из кератиноцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток [19]. Пимекролимус ингибирует также синтез и высвобождение из активированных тучных клеток гистамина, триптазы, $TNF\alpha$, серотонина и гексаминидазы [18, 20]. Кроме того, он подавляет активность лейкотриена C₄, но в меньшей степени, чем циклоспорин (32 и 60% соответственно) [21].

Все ингибирующие процессы наблюдаются лишь в том случае, если пимекролимус образует связь с макрофиллином-12. При этом влияние ингибиторов кальциневрина на антиген-презентирующие клетки Лангерганса, которые играют ключевую роль при АД, существенно отличается от действия топических кортикостероидов.

Как известно, клетки Лангерганса иницируют и регулируют протективный эффект в коже за счет изменений своего фенотипа и функций. После взаимодействия с антигеном они перемещаются в лимфоузлы, где активируют нативные антиген-специфические Т-клетки, инфильтрирующие впоследствии воспалительные очаги кожи. Экспериментально было подтверждено, что только часть субпопуляции клеток Лангерганса экспрессирует на своей поверхности рецепторы макрофиллина, тогда как другая часть содержит их в малом количестве или даже не имеет совсем [22].

Давно известно, что аппликация кортикостероидов на кожу сопровождается исчезновением клеток Лангерганса и ухудшением их антиген-презентирующей функции в обработанной области [23, 24]. В отличие от кортикостероидов, пимекролимус не влияет на экспрессию ко-стимулирующих молекул и не ингибирует ни миграцию, ни созревание клеток Лангерганса [22]. A.Wollenberg et al. показали, что топическая аппликация другого ингибитора кальциневрина – такролимуса – снижает количество воспалительных дендритных эпидермальных клеток в коже больных АД, хотя популяция клеток Лангерганса остается без изменений [25]. В здоровой коже мышей не отмечено снижения количества и изменения фенотипа клеток Лангерганса после нанесения на кожу пимекролимуса [26].

Недавно W.Noetzenecker et al. в экспериментах на коже мышей показали, что топические кортикостероиды индуцируют апоптоз клеток Лангерганса, тогда как пимекролимус не влияет на миграцию и функции этих иммунных клеток [27].

Поскольку топические кортикостероиды не обладают клеточно-селективным механизмом действия, они, в отличие от ингибиторов кальциневрина, вызывают атрофию кожи [28]. Пимекролимус обладает уникальной молекулярной структурой и большой молекулярной массой, которые придают ему липофильные свойства, в 20 раз превосходящие таковые такролимуса. Это позволяет пимекролимусу иметь высокое сродство к коже, в результате которого он меньше проникает через нее и, следовательно, имеет низкий системный эффект [16]. В опытах *in vitro* на коже мышей и человека было показано, что для пимекролимуса скорость прохождения через кожу в 60–110 раз меньше, чем для наружных кортикостероидов [29]. В отличие от такролимуса, пимекролимус не влияет также на иммунный ответ в регионарных лимфоузлах, а его системная иммуносупрессивная активность в 66 раз слабее, чем у такролимуса [30, 31]. На модели животных было показано, что пимекролимус не обладает нефро- и гепатотоксичностью, не вызывает артериальной гипертензии [32].

Доклинические исследования продемонстрировали наиболее высокую эффективность и безопасность пимекролимуса (1% крема), наносимого местно 2 раза в день, так же как и дальнейшие испытания Элидела при краткосрочном и длительном лечении АД у детей первого года жизни, более старшего возраста и у взрослых.

В одной из первых публикаций V.No et al. сообщили об исследовании, включавшем 186 детей в возрасте 3–23 мес и 403 детей в возрасте 3–17 лет, страдающих АД легкого и среднетяжелого течения, которые получали лечение Элиделом на протяжении 26 нед (6 нед основной и 20 нед дополнительной открытой фазы, когда препарат использовали по клиническим показаниям) [33]. Значительное уменьшение выраженности зуда наблюдалось уже в течение 1-й нед применения крема Элидел ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо. Через 6 нед у 54,5% детей 3–23 мес и 35% детей 3–17 лет кожа была чистой (или практически чистой по шкале EASI, $p < 0,001$ по сравнению с плацебо). Элидел был особенно эффективен при нанесении на кожу лица и шеи ($p < 0,001$). Тахифилаксии или системных проявлений при долговременном применении препарата не отмечено.

Для оценки эффективности и безопасности крема Элидел при проведении длительной терапии АД у детей раннего возраста и старше 3 лет было проведено два клинических исследования [35, 36]. Из 204 детей раннего возраста, в терапии которых использовали крем Элидел, около 67% закончили 6-месячное лечение без обострений (по сравнению с 30,4% детей, получавших традиционные средства), независимо от степени тяжести АД [36]. Количество детей раннего возраста в группе пациентов, получавших крем Элидел, которым потребовалось дополнительное назначение тГКС, оказалось значительно меньше, чем в группе контроля (около 37% по сравнению с 65%). Причем раннее назначение Элидела способствовало предотвращению прогрессирования АД.

В другом долгосрочном исследовании у детей (средний возраст – 8 лет) из 474 пациентов 54% имели среднетяжелую форму АД, у 19,4% больных наблюдалось тяжелое или очень тяжелое течение заболевания [37]. За 12 мес лечения Элиделом обострений заболевания не было у 50,8% пациентов основной группы по сравнению с 28% пациентов из группы контроля. Вне зависимости от первоначальной тяжести АД лечение кремом Элидел способствовало значительному снижению частоты обострений, а также потребности в топических кортикостероидах по сравнению с пациентами, получавшими традиционную терапию. При длительном интермиттирующем использовании крема Элидел также отмечен лучший контроль АД, чем при применении обычных способов лечения.

У взрослых больных со среднетяжелым и тяжелым течением АД ($n = 192$) достоверное уменьшение зуда также отмечено на 3-й день применения крема Элидел [38].

По данным L.Eichenfield и L.Beck противозудное действие Элидела отмечалось у больных чуть позже, к концу 1-й нед от начала терапии и длилось на протяжении всего периода его применения [39]. Препарат был эффективен и в качестве монотерапии [40]. Более того, оказалось, что трансдермальная абсорбция ингибиторов кальциневрина снижается при длительном их применении, а также при улучшении проявлений воспалительного кожного процесса [41, 42].

Клинические исследования Элидела более чем у 17 000 детей и взрослых, страдающих АД, подтвердили высокую безопасность препарата [43, 44]. Его концентрация в крови оставалась постоянно низкой и после повторных аппликаций, что подтверждено исследованием образцов крови более 8000 больных с АД, включая детей старше 3 мес [44].

Важно, что Элидел способен предотвращать развитие обострений АД и тем самым действительно контролировать течение заболевания. При его использовании документировано также достоверное снижение частоты применения топических кортикостероидов [37, 45, 46]. Так, в исследовании Y.De Prost и U.Wahn было включено 713 детей с АД в возрасте 2–17 лет, которые ранее использовали смягчающие средства и наружные кортикостероиды [45]. На протяжении 12 мес применения Элидела была полностью устранена потребность в топических кортикостероидах у 57% детей, при сравнении со стандартной терапией (32% детей). Через 6 мес у 61% пациентов, получавших Элидел, не отмечалось выраженных обострений болезни (34% в группе сравнения).

Подобным же образом Элидел действовал у детей в возрасте 3–23 мес ($n = 251$), у которых к концу 6-го мес терапии был достигнут контроль за течением АД: при использовании препарата в 70,1% случаев пациенты не имели обострений заболевания по сравнению с 32,6% в контрольной группе; вдвое меньшим было также число детей, применявших тГКС [46].

Элидел (пимекролимус) имеет высокий профиль безопасности как при кратковременном, так и длительном применении у детей, независимо от площади поражения кожи и степени тяжести течения АД [34, 42, 43]. Кроме того, препарат не накапливается в коже и не вызывает ее атрофии, что обычно выявляется уже на 8-й день применения наружных кортикостероидов в результате ингибирования ими местного синтеза коллагена [47–49].

Из побочных реакций Элидела иногда отмечают усиление гиперемии, жжение или зуд в месте аппликации [37, 44].

Несомненно, такие результаты строгих клинических испытаний Элидела, как уменьшение частоты обострений АД у больных и снижение потребности в топических кортикостероидах при его использовании, свидетельствуют о стероидосберегающем (т.е. снижающем потребность в тГКС) эффекте препарата [42, 50]. Тем самым, терапия Элиделом уже при самых ранних признаках АД может не только модифицировать течение заболевания, но и значительно улучшить качество жизни пациентов и ухаживающих за ними лиц [51].

Таким образом, в группе детей с АД Элидел показал себя более результативным, чем традиционная терапия. Его клинический эффект сравним с топическими кортикостероидами и достигнут при достоверно меньшем количестве побочных реакций. Кроме того, препарат имеет доказанное преимущество перед тГКС: он безопасен при нанесении на чувствительные участки кожи даже у детей старше 6 мес, в том числе с поражением до 92% площади поверхности тела.

Последние исследования показывают, что топические ингибиторы кальциневрина могут приравниваться по терапевтической эффективности к наружным кортикостероидам слабого класса и тем самым представлять альтернативу гормональной терапии [52]. Немало публикаций посвящено также успешному применению топических ингибиторов кальциневрина не только при АД, но и контактном аллергическом дерматите. Высказываются мнения о возможности их использования (в ряде случаев – доказанной) при лечении больных алопецией, эрозивной лихенизацией, изолированным ихтиозом, стероид-индуцированной розацеа, а также при реакциях отторжения [43, 53].

Таким образом, топические ингибиторы кальциневрина являются более мощными и менее токсичными препаратами, чем циклоспорин А и местные кортикостероиды. Они хорошо переносятся детьми и взрослыми, страдающими АД, и практически лишены тех нежелательных явлений, которые присущи наружным кортикостероидам. Убедительные данные свидетельствуют о стероидосберегающем эффекте топических ингибиторов кальциневрина и позволяют считать их возможной альтернативой топическим кортикостероидам.

Выраженный противовоспалительный эффект, иммуномодулирующая способность и отсутствие побочных реакций делают Элидел идеальным препаратом для лечения АД у детей и взрослых.

Литература

1. Доказательная медицина. Ежегодный справочник. М.: Медиа Сфера, 2002.
2. Thestrup-Pedersen K. Tacrolimus treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3(5): 359–62.
3. Hughes J., Rustin M. Corticosteroids. *Clin Dermatol* 1997; 15: 715–21
4. Charman C.R., Morris A.D., Williams H.C. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000; 142: 931–6.
5. Chosidow O., Lebrun-Vignes B., Bourgault-Villada I. Local corticosteroid therapy in dermatology. *Presse Med* 1999; 28(37): 2050–6.
6. Augustin M., Zschocke I. Lebensqualität und Ökonomie bei allergischen Hauterkrankungen. *Allergologie* 2001; 9: 433–42.
7. Leung D. The immunology of atopic dermatitis: a potential role for immune modulating therapies. *Clin Exp Immunol* 1997; 107(suppl 1): 25–30.
8. Barnes P. New directions in allergic diseases: mechanism-based anti-inflammatory therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 5–15.
9. Stirling R., Chung K. New immunological approaches and cytokine targets in asthma and allergy. *Eur Respir J* 2000; 16: 1158–74.
10. Arkwright P., David T. Intradermal administration of a killed mycobacterium vaccae suspension (SRL 172) is associated with improvement in atopic dermatitis in children with moderate-to-severe disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 531–4.
11. Van Josst T. Management of severe atopic dermatitis with cyclosporin therapy. *Clin Drug Invest* 1995; 10 (1): 15–21.
12. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А. Новые возможности иммуносупрессивной терапии детей с тяжелым непрерывно-рецидивирующим течением атопического дерматита. *Педиатрия* 2003; 1(2): 19–22.
13. Kino T., Hatanaka H., Miyata S., et al. FK 506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. 11: immunosuppressive effect of FK-506 *in vitro*. *J Antibiot (Tokyo)* 1987; XL: 1256–65.
14. Paul C., Graber M., Stuetz A. Ascomycins: Promising agent for the treatment of inflammatory skin diseases. *Expert Opin Invest Drugs* 2000; 9: 69–77.
15. Stuetz A., Grassberger M., Meingassner J. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) – Preclinical pharmacological profile and skin selectivity. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 2001; 20: 233–41.
16. Winiski A., Wang S., Schwendinger B., Stuetz A. Inhibitory activity of pimecrolimus and tacrolimus of induced cytokine mRNA and protein expression in human T cell line (Jurkat) measured via RT PCR and ELISA. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 347 (abst 835).
17. Paul C., Graeber M., Stuetz A. Ascomycins: promising agents for the treatment of inflammatory skin diseases. *Exp Opin Investig Drugs* 2000; 9: 69–77
18. Grassberger M., Baumruker T., Enz A., et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin disease: *in vitro* pharmacology. *Br J Dermatol* 1999; 141: 263–73.
19. Mrowietz U. Ascomycin macrolactams. *J Cutan Med Surg* 2001; 5: 22–5.
20. Kalthoff F., Chung J., Stuetz A. Pimecrolimus inhibits up-regulation of OX40 and synthesis of inflammatory cytokines upon secondary T cell activation by allogeneic dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 85–92.
21. Zuberbier T., Chong S., Grunow K., et al. The ascomycin macrolactam pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) is a potent inhibitor of mediator release from human dermal mast cells and peripheral blood basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 275–80.
22. Kalthoff F., Chung J., Musser P., Stuetz A. Pimecrolimus does not affect the differentiation, maturation and function of human monocyte-derived dendritic cells, in contrast to corticosteroids. *Clin Exp Immunol* 2003; 133: 350–9.
23. Aberer W., Stingl L., Pogantsch S., Stingl G. Effect of glucocorticosteroids on epidermal cell-induced immune responses. *J Immunol* 1984; 133: 792–7.
24. Furue M., Katz S. Direct effects of glucocorticosteroids on epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 342–7
25. Wollenberg A., Sharma S., von Bubnoff D., et al. Topical tacrolimus (FK506) leads to profound phenotypic and functional alterations of epidermal antigen-presenting dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 519–25.
26. Meingassner J., Fahrngruber H., Bavandi A. Pimecrolimus inhibits the elicitation phase but does not suppress the sensitization phase in murine contact hypersensitivity, in contrast to tacrolimus and Cyclosporine A1. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 77–80.
27. Hoetzenecker W., Meingassner J., Ecker R., et al. Corticosteroids but not pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 673–84.
28. Meingassner J., Kowalsky E., Schwendinger H., et al. Pimecrolimus does not affect Langerhans cells in murine epidermis, in contrast to corticosteroids. *Ibid* 2002; 119: 347 (abst 837).
29. Billich A., Aschauer H. Pimecrolimus (SDZ ASM 981) is more lipophilic and permeates less through skin than tacrolimus (FK506) (conference abstract P1645). *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: S692.
30. Stuetz A., Grassberger M., Meingassner J. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) – Preclinical pharmacological profile and skin selectivity. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20: 233–41.
31. Hanifin J., Chan S. Biochemical and immunologic mechanism in atopic dermatitis: New targets for emerging therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 72–7.
32. Paul C., Ho V. Ascomycins in Dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17: 256–9.
33. Ho V., Hedgecock S., Bush C., et al. SDZ ASM 981 cream 1% is efficacious and safe in infants aged 3–23 months with atopic eczema (abst). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 117: 532.
34. Harper J., Green A., Scott G., et al. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 781–7.
35. Eichenfield L., Lucky A., Boguniewicz M., et al. Safety and efficiency of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in children and adolescent. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 495–504.
36. Kapp A., Papp K., Bingham A., et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 277–84.
37. Wahn U., Bos J., Goodfield M. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic eczema in children. *Pediatrics* 2002; 110: e2.
38. Meurer M., Ister-Holst R., Wozel G., et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic eczema in adults: a six month study. *Dermatology* 2002; 205: 271–7
39. Eichenfield L., Beck L. Elidel (pimecrolimus) cream 1%: a nonsteroidal topical agent for the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(5): 1153–68.
40. Boguniewicz M. Combination therapy and new directions for managing atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23: 234–6.

Элидел

(пимекролимус) крем

- Новый
 - Нестероидный
- ## Для лечения атопического дерматита

Не имеет аналогов
в России

Разрешен для применения
у детей с 3-месячного
возраста

- Быстро устраняет зуд
и другие симптомы
обострения атопичес-
кого дерматита
- Безопасен для
длительного применения,
не вызывает атрофии кожи
- Может применяться
на чувствительных
участках кожи,
таких как лицо, шея,
кожные складки

Препарат зарегистрирован МЗ РФ

 **NOVARTIS**

Полную информацию о препарате можно получить
в Представительстве компании Новartis Фарма Сервисез Инк.
по адресу: 123104, Москва, Б. Палашевский пер., 15.
Тел.: (095) 967 12 70, 969 21 75. Факс: (095) 969 21 76
www.novartis.ru

Новый
Нестероидный


ЭЛИДЕЛ[®]
(пимекролимус) крем 1%

Атопический дерматит под контролем

41. Bos J. Non-steroidal topical immunomodulators provide skin-selective, self-limiting treatment in atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 455–61
42. Thai D. Langzeitmanagement des atopischen Ekzems bei Kindern mit Calcineurininhibitoren. *Der Hautarzt* 2003; 54(5): 418–23.
43. Wolff K., Stuetz A. Pimecrolimus for the treatment of inflammatory skin disease. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(3): 643–55.
44. Allen B., Lakhanpaul K., Morris A., et al. Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis patients. *Arch Dis Child* 2004; 89(1): 23–6.
45. De Prost Y., Wahn U. Pimecrolimus (SDZ ASM 981) cream 1% reduces the need for topical corticosteroids to treat atopic eczema in children. The 10th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) 2001; [Abstract].
46. Kapp A., Papp K., Bingham A., et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream, a novel non-steroid anti-inflammatory, in long-term management of atopic dermatitis in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 277–84.
47. Van Leent E., De Vries H., Scott G., et al. Low blood concentrations of pimecrolimus (SDZ ASM 981) after topical treatment of adults with atopic eczema. The 10th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) 2001; [Abstract].
48. Van Leent E., Ebelin M., Burtin P., et al. Low systemic concentrations of SDZ ASM 981 after topical treatment of extensive atopic dermatitis lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11(Suppl 2): S133–4.
49. 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.
50. Weinberg J., Bowerman J., Brown S., et al. Atopic dermatitis: a new treatment paradigm using pimecrolimus. *J Drugs Dermatol* 2003; 2: 131–40.
51. Whalley D., McKenna S., Huels J., et al. The benefit of pimecrolimus (SDZ ASM 981) on quality of life in the treatment of mild-to-moderate paediatric atopic eczema. The 10th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) 2001; [Abstract].
52. Reitamo S., Harper J., Bos J., et al. Therapeutics 0.03% tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled trial. *Br J Dermatol* 2004; 150: 554–62.
53. Gupta A., Chow M. Pimecrolimus: A review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 493–503.
54. Элидел (пимекролимус 1% крем) в лечении atopического дерматита. (Монография) Новартис. М., 2002; 40.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Связь atopического дерматита, поллиноза и бронхиальной астмы у родителей с появлением atopического дерматита у детей раннего возраста

Изучение взаимосвязи между семейным анамнезом по atopическим болезням и развитием atopического дерматита (АД) у детей раннего возраста, а также оценить насколько влияет заболевание матери или отца на развитие этого заболевания у ребенка было целью исследования британских коллег. В исследование были включены матери, начиная с 8 недели беременности. У обоих родителей выяснялся аллергологический анамнез в отношении астмы, АД и поллиноза. Родители отмечали симптомы АД у своих детей в возрасте 6, 18, 30 и 42 мес.

Из 8530 детей с появлением сыпи в возрасте 6, 18, 30 и 42 мес, 7969 имели отягощенный аллергологический анамнез по линии матери и 5658 – по линии отца и матери. Прослеживалась четкая связь между наличием АД у родителей и возникновением его у ребенка: вероятность возникновения составляла 1,69 (95% доверительный интервал, с 1,47 по 1,95) если заболевание было только у матери, 1,74 (с 1,44 по 2,09) – если АД был только у отца и 2,72 (с 2,09 по 3,53) – если заболеванием страдали оба родителя. Связь между наличием бронхиальной астмы и поллиноза у родителей оценивалась только после установления наличия у родителей АД. Не было доказательств тому, что наличие atopии у матери оказывает большее влияние на возникновение АД у ребенка, чем наличие этой патологии у отца. Таким образом, было сделано заключение, что связь между atopическими заболеваниями у родителей и риском развития АД в большей мере зависит от нозологической формы atopической болезни, чем от пола родителей. Полученные данные отличаются от результатов предыдущих исследований, показавших большую связь возникновения АД у ребенка с наличием atopии у матери, чем у отца, и говорит об отсутствии так называемого эффекта «про-родителя». По сравнению с бронхиальной астмой и поллинозом, наличие АД у родителей является более надежным маркером для прогнозирования риска развития АД у ребенка.

Источник: Wadonda-Kabondo N., Sterne J.A., Golding J., et. al *Arch Dis Child*. 2004; 89(10):917-21.