

Д.Ш. Мачарадзе

Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

Атопический дерматит: новое в лечении

Контактная информация:

Мачарадзе Дали Шотаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии РУДН

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, тел.: (495) 434-66-66, e-mail: dalim_a@mail.ru

Статья поступила: 04.10.2013 г., принята к печати: 28.10.2013 г.

Атопический дерматит — хроническое воспалительное заболевание кожи, которое требует длительного лечения. В статье проанализированы современные представления об основных подходах к терапии атопического дерматита у детей и взрослых. Лечение базируется на постоянном использовании эмолиентов, с целью достижения противовоспалительного действия — топических ингибиторов кальциневрина (таких как такролимус и пимекролимус), а при обострении болезни — топических глюкокортикоидов коротким курсом (5 сут). За десятилетний период применения топических ингибиторов кальциневрина в лечении атопического дерматита накопилось большое количество экспериментальных и клинических данных, которые позволяют сделать определенные выводы. Два наиболее важных изменения и дополнения в терапии атопического дерматита за последнее время коснулись новой гипотезы — проактивной терапии с применением топического такролимуса и «закрытия черного ящика», связанного с риском малигнизации в результате длительного применения топических ингибиторов кальциневрина. Поскольку атопический дерматит характеризуется рецидивирующим течением, в настоящее время наиболее оптимальным подходом к его лечению следует признать длительную проактивную терапию с помощью местного такролимуса, в т. ч. у детей. Результаты исследований подтверждают более чем 6-кратное снижение частоты обострений болезни при подобной схеме лечения у детей и взрослых, а также существенное улучшение качества жизни таких пациентов.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, эмолиенты, терапия, такролимус.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (5): 80–85)

В недавно опубликованном исследовании, отвечая на вопрос: «Кто и как лечит атопический дерматит у младенцев в США?», врачи сообщили, что чаще всего таких детей педиатры направляют к дерматологу (52,4% случаев) и реже — к аллергологу (32%), особенно при средней/тяжелой форме болезни [1]. Дальнейший анализ показал существенные различия и в лечении атопического дерматита (АтД): педиатры (59%) и аллер-

гологи (61,5%) на первое место ставили диету (в основном таким детям назначали соевое молоко) отдельно или в сочетании с эмолиентами, тогда как дерматологи предпочитали фармакологическое вмешательство с использованием топических глюкокортикоидов (ТГК). По заключению ученых, у детей в возрасте до 36 мес отсутствовал последовательный подход к стандартной терапии АтД.

D.Sh. Macharadze

People's Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Atopic Dermatitis: New Aspects of Treatment

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory cutaneous disease, which demands a prolonged treatment. A modern views on the main approaches to treatment of atopic dermatitis in children and adults are analyzed in this article. The treatment is based on the permanent use of emollients in order to achieve an anti-inflammatory effect — topical calcineurin inhibitors (tacrolimus and pimecrolimus), and short courses (5 days) of topical corticosteroids during relapses. For the 10-year period of topical calcineurin inhibitors usage in treatment of atopic dermatitis a great amount of experimental and clinical data have been accumulated. Two the most important changes and additions in the treatment of atopic dermatitis in recent times were related to a new hypothesis of proactive therapy with the use of topical tacrolimus and closing of «black box» warnings, associated to malignization risk due to the long-term usage of topical calcineurin inhibitors. Since atopic dermatitis is characterized by relapsing course, nowadays topical tacrolimus should be considered the most appropriate treatment approach, both in adults and children. The results of investigations confirmed more than 6-times decrease in relapse rate, as well as the significant improvement of quality of life, when the above-mentioned treatment scheme is used, both in children and adults.

Key words: children, atopic dermatitis, emollients, treatment, tacrolimus.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (5): 80–85)

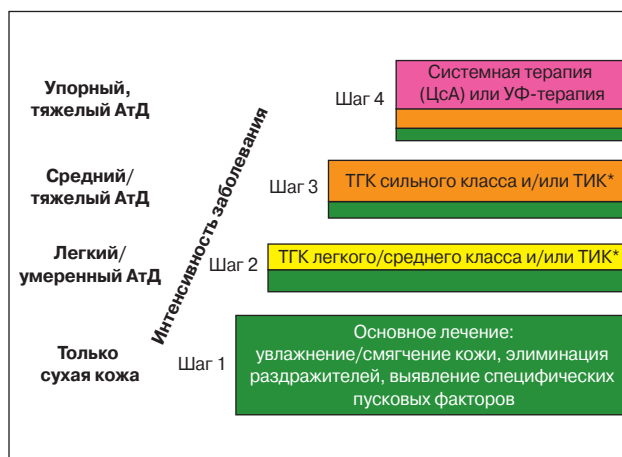
Есть основания допускать, что в условиях российских реалий стратегия лечения АД также требует улучшения.

Между тем правильное лечение АД — хронического воспалительного иммунопатологического заболевания кожи, которое является первым проявлением атопии, — приобретает особую значимость для таких детей, прежде всего ввиду необходимости предотвращения развития и прогрессирования т. н. атопического марша. Так, известно, что до 71,3% детей с АД в будущем имеют пищевую аллергию, аллергический ринит и/или бронхиальную астму [2]. В связи с этим достижение раннего контроля течения АД может замедлить его трансформацию в другие аллергические болезни. Кроме того, адекватное лечение АД существенно улучшает качество жизни больных [1–3]. В то же время неправильная и неоптимальная терапия приводит к более частым обострениям АД и потребности в сильных ТГК либо в других иммуносупрессантах с более высокими рисками токсичности [1–4]. Этому в большинстве случаев способствуют, например, недооценка со стороны врачей и пациентов роли эмоментов; увлеченность, в частности российских врачей, мыслью о необходимости непременно лечить «дисбактериоз кишечника» и назначать энтеросорбенты, антигистаминные препараты и т. п. Во всех случаях эффективность и последствия терапии, а также расходы на лечение будут зависеть также от точности диагноза АД.

Современная классификация АД включает 2 разных клинических типа болезни: аллергическую и неаллергическую (~80 и 20% больных, соответственно) [4]. Для обоих патогенетических путей развития АД дефект эпидермального барьера функции кожи признан наиболее характерным и значимым звеном [1–5]. С другой стороны, не менее сложные иммунологические процессы активации Т лимфоцитов, дисбаланс врожденной и адаптивной иммунной системы до конца не изучены. Все эти механизмы имеют важное значение для терапевтических вмешательств, хотя в настоящее время эффективность лечения АД по-прежнему связывают с двумя основными ключевыми моментами.

В большинстве случаев при уверенности врача в клиническом диагнозе в лечении АД следует придерживаться современного алгоритма (рис.) [3]. Общепризнанные рекомендации включают меры, направленные на исключение/уменьшение контакта с различными триггерами (табл.), уход за кожей (постоянное очищение/увлажнение), а также лечение зуда и хронического воспаления противовоспалительными препаратами в зависимости от степени тяжести, локализации очагов поражения кожи, а также ассоциированных с АД кожных инфекций [1–4].

Рис. Схема ступенчатой терапии больных атопическим дерматитом



Примечание. АД — атопический дерматит, ТГК — топические глюкокортикоиды, ТИК — топические ингибиторы кальциневрина, ЦсА — циклоспорин А, УФ — ультрафиолетовое излучение, * — дети в возрасте старше 2 лет.

В последнее время произошли весьма значимые изменения в подходах к терапии АД, которые стали возможны в связи с уточнением механизмов течения болезни или с разработкой новых фармакологических препаратов. Так, анализ результатов современных исследований позволяет выделить 2 наиболее важных дополнения в современных подходах к терапии АД. Во-первых, ученые предложили новую концепцию — т. н. проактивную терапию АД с помощью топического ингибитора кальциневрина (ТИК) такролимуса, что подразумевает его длительное использование. Во-вторых, более чем десятилетний опыт применения ТИК в клинической практике в сочетании с экспериментальными данными позволяет ученым с высокой долей вероятности считать «закрытым» т. н. черный ящик — риск развития опухолевых болезней, связанный с применением наружных ингибиторов кальциневрина [1–14].

Согласно рекомендациям экспертной группы, на всех стадиях течения АД, включая ремиссию, больным показана наружная терапия и исключение/уменьшение контакта с провоцирующими факторами (зеленая зона на рис.) [3].

Элиминация провоцирующих факторов (триггеров и аллергенов) — один из важных подходов к лечению АД, особенно в тех случаях, когда удается идентифицировать этиологически значимый аллерген, а также

Таблица. Триггерные факторы, требующие длительного лечения атопического дерматита [1]

Аллергены	Клещи домашней пыли, пищевые аллергены, контактный дерматит (пыльца и так далее), перхоть домашних животных, ювелирные изделия
Инфекции	<i>Staphylococcus aureus</i> , вирусные инфекции (герпес, контагиозный моллюск), дрожжи (например, <i>Trichophyton</i> , <i>Malassezia</i>)
Экзогенные факторы	Мыло, растворители, шерсть, пот, химические вещества, токсины, сигаретный дым, определенные ингредиенты косметики
Физические факторы	Температура, влажность, холодный и сухой воздух, одежда
Эмоциональные факторы	Тревожность, стрессы

причину или фактор, усугубляющие течение болезни. Поскольку существуют доказательства активации при АтД Т-клеток кожи под действием специфических (клещи домашней пыли, эпидермальные, пыльцевые и другие) и неспецифических раздражителей (ирританты), таким пациентам следует придерживаться определенных рекомендаций.

Во-первых, ввиду дисфункции барьера кожи и характера воспаления (как уже было упомянуто, АтД — хроническое воспалительное заболевание кожи) болезнь требует длительного лечения. Сухость кожи, которая сопровождает заболевание практически в 100% случаев, является результатом, врожденной/приобретенной мутации гена филаггрина, повышенной трансэпидермальной потери воды и снижения содержания керамидов и других липидов в роговом слое эпидермиса [3]. Следовательно, увлажняющие и смягчающие средства (их следует наносить на кожу после ее очищения специальными лечебными средствами гигиены, разработанными для атопичной сухой кожи) должны быть рекомендованы каждому больному с АтД. Исследования подтверждают важную роль дерматокосметических препаратов в лечении АтД, которые помогают не только уменьшить зуд, но и обладают даже стероидсберегающим свойством, т.е. снижают потребность в ТГК. Описаны даже случаи терапевтической эквивалентности смягчающих средств, по сравнению с ТГК, по влиянию на кожный зуд. Еще одно их весьма полезное свойство: благодаря увлажнению кожи абсорбция (а следовательно, и побочное действие) ТГК достоверно снижается.

Задача каждого врача — обучить больного с любой степенью тяжести АтД ежедневно использовать современные лечебные фармакосметические препараты вместо обычных средств гигиены, которые практически не обладают увлажняющим и смягчающим действием. На российском рынке сегодня представлен широкий спектр специальных средств гигиены, разработанных для атопичной кожи (зеленая зона на рис.) [3, 4].

НАРУЖНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Общепризнанным является использование ТГК в фазе обострения АтД. Обычно чем тяжелее протекает воспаление в коже, тем сильнее зуд. Глюкокортикоиды позволяют успешно тормозить воспалительный процесс и облегчают такой кардинальный признак болезни, как зуд и/или экскориация кожи. Наружные гормоны (обычно низкой или средней степени активности) наносят только на поврежденные участки, в зависимости от их локализации (например, лосьон или эмульсию — на лицо и/или волосистую голову часть), и коротким курсом. После улучшения видимых повреждений кожи ТГК следует отменить, поскольку они обладают большим числом побочных действий (в частности, вызывают атрофию кожи, тахифилаксию, т.е. повторное ухудшение кожных симптомов после отмены препарата и т.п.).

В связи с появлением в арсенале врачей новой группы противовоспалительных препаратов — ингибиторов кальциневрина для наружного применения пимекролимуса и такролимуса (Протопик) — появилась возможность предложить пациентам альтернативное лечение.

Для лечения АтД в Российской Федерации и ряде других стран одобрено использование двух ТИК: такролимус мазь 0,03% — для детей от 2 до 16 лет, и 0,1% — для взрослых; пимекролимус 1% — для детей старше 3 мес.

Установлено, что ТИК лишены атрофогенного потенциала и обладают низкой проникающей способностью через кожу, в связи с чем могут использоваться длительно даже на участках чувствительной кожи без риска развития тахифилаксии [1–3, 7–10]. Такролимус, применяемый наружно, не обладает системным воздействием даже у детей, имеющих большую площадь поверхности тела по отношению к весу [8]. Другое уникальное свойство ТИК состоит в том, что с восстановлением барьерной функции кожи абсорбция препаратов снижается. В то же время абсорбция мази такролимуса через кожу превышает проникающую способность пимекролимуса в форме крема [5–7]. По данным J. Meingassner и соавт., оба ТИК проникали в воспаленную кожу, предварительно обработанную ТГК, в большей степени (до 6 раз интенсивнее) по сравнению со здоровой кожей [8]. Однако по терапевтической эффективности такролимус мазь 0,1% демонстрирует эффект, схожий с таковым глюкокортикоида средней активности [10]. Метаанализ 17 исследований по сравнению эффективности и переносимости такролимуса и ТГК у детей ($n = 238$) и взрослых ($n = 2849$), страдающих АтД, показал, что терапевтическая эффективность 0,1% мази такролимуса сопоставима с эффективностью наружных глюкокортикоидов III класса. Лечение детей с АтД наружным такролимусом было достоверно более эффективным, чем лечение 1% гидрокортизоновой мазью [10]. В ходе сравнительных исследований ТИК показали, что мазь такролимуса является более эффективной и сопровождается более быстрым развитием эффекта по сравнению с кремом пимекролимуса. В сравнительных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях приняли участие 1065 взрослых и детей с АтД от легкой до очень тяжелой степени тяжести, которые использовали 0,1% (взрослые) и 0,03% (дети) мазь такролимуса в сравнении с 1% кремом пимекролимуса 2 раза/сут на протяжении менее чем 6 нед. Лечение такролимусом приводило к более выраженному улучшению показателя EASI (Eczema Area Severity Index, индекс тяжести дерматита, рассчитываемый с учетом площади поражения кожи и выраженности симптомов, без учета субъективной симптоматики), чем лечение пимекролимусом, во всех группах с достоверным различием для взрослых и детей в группе от среднетяжелого до очень тяжелого АтД [10].

У взрослых больных со средней и тяжелой формой АтД лечение рекомендуют начинать с применения 0,1% мази такролимуса 2 раза/сут и продолжать до полного исчезновения очагов поражения кожи. По мере улучшения симптомов препарат можно начать использовать 1 раз/сут или перейти на 0,03% мазь. В случае повторного возникновения кожных проявлений следует возобновить лечение 0,1% мазью. Для предупреждения обострений и увеличения длительности клинической ремиссии АтД у пациентов с частыми (> 4 раз в год) обострениями АтД в анамнезе рекомендована поддер-

живающая терапия Протопиком (проактивная терапия): препарат наносят 2 раза/нед (например, в понедельник и четверг) на те участки кожи, где наиболее часто возникают очаги поражения. Промежуток времени между нанесением препарата должен составлять не менее 2–3 сут. Поддерживающая терапия показана только тем пациентам, у которых ранее при лечении такролимусом по схеме 2 раза/сут был зарегистрирован положительный ответ (полное или почти полное разрешение кожных проявлений, при этом длительность терапии составляла не более 6 нед). Через 12 мес поддерживающей терапии у детей и взрослых следует оценить динамику течения АтД и решить вопрос о целесообразности продолжения использования такого подхода. Практика показывает, что наиболее важной причиной, объясняющей недостаточную эффективность такролимуса, является применение ранее в лечении АтД наружных глюкокортикоидов высокой активности [10]. При появлении признаков обострения АтД следует перейти к ежедневному применению мази такролимуса. Поддерживающая терапия такролимусом, назначаемая взрослым и детям со средней и тяжелой степенью тяжести АтД по схеме 2 раза/нед, продемонстрировала достоверную эффективность и является менее дорогостоящей, чем режим стандартного лечения. Анализ зарубежных исследований показал, что такая проактивная терапия позволяет увеличить длительность ремиссии в 9 раз у взрослых и в 6 раз у детей. Такролимус мазь и пимекролимус крем можно наносить на участки кожи, на которых применение ТГК нежелательно (лицо, особенно периорбитальная область, гениталии и кожные складки). В период лечения ТИК следует избегать пребывания на солнце или воздействия искусственного облучения кожи.

Следует помнить, что после водных процедур смягчающие/увлажняющие средства применяют перед нанесением ТИК. Однако эмомент наносят сразу после нанесения пимекролимуса, тогда как при лечении такролимусом смягчающие/увлажняющие средства не рекомендуется использовать в течение 2 ч [3, 4].

При определенных обстоятельствах (они перечислены ниже) ТИК являются более подходящими препаратами первого выбора или полезным дополнением к лечению ТГК [14].

- Являются препаратами со стероидсберегающим эффектом. Они уменьшают риск длительного использования наружных глюкокортикоидов, что имеет большое значение, особенно у детей, получавших дополнительное лечение ими в назальной или других формах (дозированный аэрозоль, таблетки и так далее при бронхиальной астме или аллергическом рините). Уменьшение числа обострений АтД при лечении мазью такролимуса, по данным клинических исследований, также поддерживает стероидсберегающий эффект препарата.
- Оптимальны для лечения поражений кожи лица. Известно, что атрофия кожи, периоральный дерматит и увеличение чрезкожной абсорбции наружных глюкокортикоидов вызывают наибольшую озабоченность у пациентов. Особенно нежелательно нанесение ТГК на чувствительную кожу лица, век и пеленочной области. Напротив, ТИК хорошо подходят для

использования в указанных местах ввиду отсутствия у них потенциала для развития акне и атрофии.

- Способствуют упрощению схемы лечения. Риски, связанные с использованием ТГК, являются самыми высокими, особенно когда их применяют в местах, где кожа наиболее чувствительна. Чтобы их минимизировать, врачи часто назначают 2 препарата: нанесение на лицо ТГК более низкой, а на туловище — более высокой активности. Пациенты часто путают их, что приводит к нежелательным последствиям. Поддерживающее лечение ТИК требует использования только 1 продукта, что значительно проще для пациента.
- Удобны для применения у детей, которым требуется ежедневное лечение: безопасность ТГК изучена в исследованиях продолжительностью не более 4 нед и для ограниченного числа продуктов. В противоположность этому, безопасность ТИК документально подтверждена в ряде исследований на срок до 1 года.
- Показаны пациентам с непереносимостью ТГК или зависимых от наружных глюкокортикоидов.
- Эффективны у больных с подтвержденной (или подозреваемой) инфекцией кожи: ассоциированные с применением наружных глюкокортикоидов кожные инфекции являются еще одним их неблагоприятным побочным действием. В отличие от них ТИК не влияют на дифференциацию, созревание или функции дендритных клеток. В клинических исследованиях не было установлено увеличения числа случаев развития инфекций кожи при использовании ТИК.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТОПИЧЕСКИХ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕВРИНА

ТИК имеют хорошую переносимость как при кратковременном, так и при долгосрочном применении. Наиболее частые нежелательные реакции — преходящие симптомы раздражения кожи на месте нанесения препарата: жжение, зуд и покраснение (от легкой до умеренной степени выраженности, продолжительностью 15–20 мин). Степень жжения зависит от степени тяжести АтД и эритемы кожи. Обычно эти симптомы полностью проходят в течение 1 нед и редко являются причиной отмены препарата. Ощущение жжения может возникнуть также у взрослых больных с АтД, получающих лечение такролимусом, при приеме алкоголя даже в малом количестве. Для уменьшения возникшего зуда и жжения кожи в результате лечения ТИК взрослым больным можно рекомендовать прием ацетилсалициловой кислоты (при отсутствии противопоказаний) в дозе 500 мг за 1 ч до нанесения Протопики [15].

Применение ТИК не рекомендуется больным атопической эритродермией из-за повышения риска системной абсорбции препаратов. Пимекролимус можно назначать детям с синдромом Нетертона.

Поскольку ТИК оказывают противовоспалительное действие за счет нескольких механизмов — ингибирования кальциневринзависимой активности Т лимфоцитов (а следовательно, и их провоспалительных цитокинов и медиаторов аллергического воспаления); торможения активности и уменьшения числа тучных клеток (что приводит к уменьшению зуда и эритемы кожи уже в тече-

ние 3 сут от начала лечения) и так далее, неоднократно высказывались мнения о том, что их длительное использование может привести к развитию злокачественных опухолей. Эта тревога усилилась, в частности, после предупреждения FDA в 2005 г. о том, что длительное применение ТИК может привести к увеличению заболеваемости лимфомой Ходжкина, а также меланомой и немеланомным раком кожи [6]. Вопрос в большей степени касался Т-клеточной лимфомы кожи, которой страдают люди в возрасте старше 20 лет. Исследования по изучению таких факторов риска развития опухолей показали, что сам по себе АтД (как и псориаз и другие воспалительные кожные болезни) может быть независимо связан с риском развития лимфомы, особенно если болезнь протекает в тяжелой форме [13, 14]. Кроме того, в некоторых случаях кожная Т-клеточная лимфома может быть неправильно диагностирована как АтД из-за аналогичных клинических признаков и симптомов болезни [13]. Применение системных глюкокортикоидов, иммуносупрессантов и фототерапии, возможно, связано даже с большим риском развития рака [6, 14].

Впоследствии многие эксперты, в т.ч. Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI), Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии (ACAAI) и Канадской дерматологической ассоциации (CDA), опубликовали отчетные документы, в которых на основании анализа экспериментальных и клинических исследований была достоверно подтверждена безопасность ТИК [1, 3, 6, 14]. В частности, в резюме Канадского общества аллергологов и клинических иммунологов, опубликованном в 2013 г., ТИК признаны эффективным

средством лечения АтД, а преимущества их правильного использования в каждом индивидуальном случае преобладают над теоретическим риском повышения злокачественности [6].

При обсуждении указанного в инструкции препаратов ТИК предупреждения о реальном риске развития лимфомы, ученые предлагают учитывать то, что:

- риск развития лимфомы и других онкологических заболеваний при использовании ТИК не выше, чем в общей популяции;
- размер молекул ТИК примерно в 2 раза больше такового молекул глюкокортикоидов, что затрудняет их проникновение в кожу и снижает риск развития системных побочных эффектов;
- у всех препаратов, включая ТИК и глюкокортикоиды, есть и риски и польза;
- Американская академия дерматологии и другие профессиональные организации не поддерживают подобное предупреждение в инструкции препарата;
- каждый врач тщательно взвешивает преимущества и недостатки назначения ТИК [14].

Таким образом, в настоящее время ТИК остаются единственной утвержденной группой лекарственных средств, предназначенной для долгосрочного применения у детей в возрасте 2 лет и старше. Кроме того, они являются альтернативой и/или дополнением к терапии местными глюкокортикоидами. Безопасность ингибиторов кальциневрина в наружной форме получает все больше подтверждений в экспериментальных и клинических исследованиях, включая исследования, проведенные в группах детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saavedra J., Boguniewicz M., Chamlin S., Lake A., Nedorost S., Czerkies L., Patel V., Botteman M., Horodniceanu E. Patterns of clinical management of atopic dermatitis in infants and toddlers: A survey of three physician specialties in the United States. *J. Pediatr.* 2013; 14: 168–171.
2. Kapoor R., Menon C., Hoffstad O., Bilker W., Leclerc P., Margolis D. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 9: 68–73.
3. Leung D., Nicklas R., Li J., Bernstein I., Blessing-Moore J., Boguniewicz M., Chapman J., Khan D., Lang D., Lee R., Portnoy J., Schuller D., Spector S., Tilles S. Disease management of atopic dermatitis: an updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004; 9 (Suppl. 2): 1–21.
4. Мачарадзе Д.Ш. Атопический дерматит: современные методы диагностики и терапии. Уч.-метод. пос. М.: РПК «Линия-Принт». 2011. 75 с.
5. Suarez-Farinas M., Dhingra N., Gittler J., Shemer A., Cardinale I., de Guzman Strong K., Krueger J., Guttman-Yassky E. Intrinsic atopic dermatitis shows similar Th2 and higher Th17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132: 361–370.
6. Segal A., Ellis A., Kim H. CSACI position statement: safety of topical calcineurin inhibitors in the management of atopic dermatitis in children and adults. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2013; 9 (1): 24–29.
7. Fleischer A., Boguniewicz M. An approach to pruritus in atopic dermatitis: A critical systematic review of the tacrolimus ointment literature. *J. Drugs Dermatol.* 2010; 9: 488–498.
8. Meingassner J., Aschauer H., Stuetz A. Pimecrolimus permeates less than tacrolimus through normal, inflamed, or corticosteroid-pretreated skin. *Exp. Dermatol.* 2005; 14: 752–757.
9. McCollum A., Paik A., Eichenfield L. The safety and efficacy of tacrolimus ointment in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr. Dermatol.* 2010; 9: 425–436.
10. Svensson A., Chambers C., Ganemo A., Mitchell S. A systematic review of tacrolimus ointment compared with corticosteroids in the treatment of atopic dermatitis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 12: 1385–1406.
11. Healy E., Bentley A., Fidler C., Chambers C. Cost-effectiveness of tacrolimus ointment in adults and children with moderate and severe atopic dermatitis: twice-weekly maintenance treatment vs. standard twice-daily reactive treatment of exacerbations from a third party payer (U.K. National Health Service) perspective. *Brit. J. Dermatol.* 2011; 164: 387–395.
12. Tennis P., Gelfand J., Rothman K. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Brit. J. Dermatol.* 2011; 165: 465–473.
13. Miyagaki T., Sugaya M. Erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: how to differentiate this rare disease from atopic dermatitis. *J. Dermatol. Sci.* 2011; 64: 1–6.
14. Siegfried E., Jaworski J., Hebert A. Topical calcineurin inhibitors and lymphoma risk: evidence update with implications for daily practice. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2013; 14: 163–178.
15. Mandelin J., Remitz A., Reitamo S. Effect of oral acetylsalicylic acid on burning caused by tacrolimus ointment in patients with atopic dermatitis. *Arch. Dermatol.* 2010; 146: 10.