

Оригинальная статья

К.Е. Эфендиева, Ю.Г. Левина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Пимекролимус в лечении атопического дерматита у детей

В СТАТЬЕ ОБСУЖДАЕТСЯ МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА. ПРИВОДЯТСЯ ДАННЫЕ РЯДА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ У ДЕТЕЙ НЕСТЕРОИДНОГО ПРЕПАРАТА — БЛОКАТОРА КАЛЬЦИНЕВРИНА ПИМЕКРОЛИМУСА. ОСОБУЮ АКТУАЛЬНОСТЬ ДАННАЯ ГРУППА ПРЕПАРАТОВ ПРЕДСТАВЛЯЕТ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ УЧАСТКОВ КОЖИ У ДЕТЕЙ, ГДЕ НАИБОЛЕЕ ВЫСОКА АБСОРБТИВНАЯ СПОСОБНОСТЬ КОЖИ И ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ ТОПИЧЕСКИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ. АВТОРЫ ЗНАКОМЯТ С ПЕРВЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ СОБСТВЕННОГО ОПЫТА ПО ЛЕЧЕНИЮ ЭТОЙ КАТЕГОРИИ ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ЛЕЧЕНИЕ, БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИНЕВРИНА, ПИМЕКРОЛИМУС, ДЕТИ.

Контактная информация:

Эфендиева Камилла Евгеньевна,
кандидат медицинских наук,
заведующая отделом подготовки
научных кадров Научного центра
здоровья детей РАМН,
врач аллерголог-иммунолог отделения
восстановительного лечения детей
с аллергическими болезнями
НИИ ПП и ВЛ НЦЗД РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-12
Статья поступила 05.05.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

Атопический дерматит (АтД) — хроническое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся зудом; в типичных случаях начинается в раннем детском возрасте, может продолжаться или рецидивировать в зрелом возрасте и приводить к физической и эмоциональной дезадаптации пациента и членов его семьи [1]. Распространенность болезни возросла за последние 3 десятилетия и составляет в развитых странах 10–15% среди детей в возрасте до 5 лет и 15–20% — среди школьников.

АтД в большинстве случаев развивается у лиц с наследственной предрасположенностью и часто сочетается с другими аллергическими болезнями, такими как бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия, а также с рецидивирующими кожными инфекциями [2].

АтД оказывает существенное влияние на качество жизни детей [3]. По степени негативного влияния на качество жизни атопический дерматит превосходит псориаз и сравним с таким серьезным заболеванием, как дебют сахарного диабета [4].

По данным Pauli-Pott U. и соавт. и Finlay A.Y., АтД влияет на физические возможности ребенка, его эмоциональное состояние, поведение, социальную адаптацию и психологическое развитие [5, 6]. В то же время он оказывает достаточно сильное влияние на эмоциональное и социальное благополучие многих родителей, которые чувствуют себя более уставшими, раздраженными и обеспокоенными поведенческими проблемами своих детей по сравнению с родителями здоровых детей [7, 8]. Хронический зуд, кожные инфекции, недостаток сна, заниженная самооценка угнетает и ослабляет как пациентов, так и членов их семей, ограничивает свободное время родителей, снижает семейную активность, влияет на взаимоотношения в семье [9].

В исследованиях Ben-Gashir M.A. и Staab D. и соавт. была показана корреляция между степенью тяжести атопического дерматита и качеством жизни как пациентов, так и их родителей [10–12].

В 2004–2006 гг. было проведено первое международное крупномасштабное исследование оценки качества жизни у пациентов с АтД (International Study Of Life with Atopic Eczema [ISOLATE]), в которое было включено 2002 участника из

K.E. Yefendiyeva, Yu.G. Levina

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Pimecrolimus in the treatment of atopic eczema in children

IN THE ARTICLE, THE AUTHORS DISCUSS THE LOCAL TREATMENT OF ATOPIC ECZEMA. THEY GIVE DATA FROM THE SERIES OF CLINICAL STUDIES ON THE APPLICATION OF NONSTEROID MEDICATION IN THE CHILDREN — CALCINEURIN BLOCKER PIMECROLIMUS. THIS GROUP IS SPECIFICALLY ESSENTIAL IN THE EVENT OF THE SENSITIVE SKIN AREAS INJURY, WHERE THE SKIN ABSORPTIVE CAPABILITY AND SIDE EFFECTS DEVELOPMENT PROBABILITY ARE THE HIGHEST DURING THE LONG-TERM APPLICATION OF THE TOPIC GLUCOCORTICOSTEROIDS. THE AUTHORS PRESENT TO COLLEAGUES THE FIRST RESULTS OF THEIR EXPERIENCE IN TREATMENT OF THE CHILDREN WITH ATOPIC ECZEMA.

KEY WORDS: ATOPIC ECZEMA, TREATMENT, CALCINEURIN BLOCKERS, PIMECROLIMUS, CHILDREN.

8 стран, из них 60% составили пациенты старше 13 лет и 40% — родители детей от 2 до 13 лет. У 68% пациентов был диагностирован АтД среднетяжелого течения и у 32% — тяжелого течения. Результаты данного исследования показали, что АтД существенно влияет на физическое и эмоциональное состояние как пациентов, так и их родителей. Отсутствие контроля над болезнью приводит к потере сна, снижению концентрации внимания, успеваемости в школе. Обострения АтД негативно влияют также на самооценку, настроение, самоуверенность, способность строить взаимоотношения и управлять ими. Несмотря на наличие современных эффективных лекарственных средств, не всегда удается достичь комплаентности и, соответственно, контроля над болезнью. Большинству пациентов (65%) в данном исследовании для купирования обострения АтД были рекомендованы топические глюкокортикостероиды (ТГКС). Однако 49% респондентов были обеспокоены применением данной группы препаратов (страх возникновения побочных эффектов), что способствовало неадекватному их использованию. Так, например, начальная терапия обострения ТГКС откладывалась в среднем на 7 дней. 39% пациентов применяли их значительно реже и более коротким курсом, чем им было рекомендовано, а 66% больных использовали ТГКС в крайних случаях, только как средство спасения. Подобная тактика приводила к удлинению периода обострения, плохому контролю над болезнью и, естественно, снижению качества жизни пациентов. По мнению 75% респондентов, достижение контроля над АтД является единственно необходимым для улучшения качества их жизни. Таким образом, результаты данного исследования демонстрируют важную необходимость достижения контроля над болезнью с целью повышения качества жизни пациентов, страдающих АтД, а также их родителей [13]. В лечении АтД уже более чем полвека используются смягчающие средства для увлажнения кожи и ТГКС для лечения обострений [14–18]. Несомненно, ТГКС — наиболее эффективные препараты для лечения обострений болезни и применение их коротким курсом безопасно, однако длительное и неограниченное их использование лимитировано в связи с возможным развитием местных и системных побочных эффектов [19–24]. Системные побочные эффекты связаны с проникновением ТГКС через кожу в кровеносное русло (чрескожная абсорбция). Факторами риска, способствующими повышенной чрескожной абсорбции ТГКС, являются распространенный характер болезни и возраст пациентов. Дети находятся в группе повышенного риска из-за высокого индекса, определяемого соотношением поверхности тела к массе тела. Для предотвращения возникновения побочных эффектов придерживаются коротких курсов применения ТГКС, однако АтД — это хроническая длительная воспалительная болезнь кожи, требующая комплексного подхода, постоянного ухода за кожей и лечения обострений [25–26]. Постоянный страх развития побочных эффектов при применении ТГКС («стероидофобия») способствовал плохому комплаенсу, особенно в детской популяции, что во многих случаях приводило к снижению эффективности лечения данными препаратами [27–29]. В связи с этим возникла необходимость создания современного безопасного противовоспалительного средства для наружной терапии АтД, которое позволяло бы контролировать его течение на ранних стадиях и предупреждать формирование тяжелого течения болезни. Таким препаратом является пимекролимус крем 1% — нестероидный противовоспалительный препарат, топический ингибитор кальциневрина. Он селективно ингибирует высвобождение

провоспалительных цитокинов и медиаторов из тучных и Т-клеток кожи [30–33]. В отличие от ТГКС он не способствует атрофии кожи, минимально всасывается и не угнетает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Пимекролимус является производным макролактама аскомицина, обладает высокой противовоспалительной активностью, доказанной на преclinical моделях и в клинической практике у больных АтД, благоприятной топической переносимостью и минимальным уровнем системной абсорбции [34–36]. Клинические исследования показали, что системная абсорбция пимекролимуса после местного применения была низкой или незначительной даже у пациентов, наносивших препарат на большую площадь поражения (вплоть до 92% всего тела). Эти данные наблюдались независимо от возраста пациентов и длительности лечения. В исследовании, включающем детей с распространенным АтД, концентрация в крови пимекролимуса после частого применения на большой поверхности тела была, как правило, около или ниже допустимой концентрации (0,1 нг/мл) без признаков накопления [37]. Мультицентровые контролируемые исследования у детей с АтД показали, что лечение пимекролимусом 1% кремом способствует быстрому купированию симптомов, предотвращает обострения, уменьшает потребность в использовании ТГКС и хорошо переносится [30, 31, 38, 39]. Применение 1% крема пимекролимуса не способствовало развитию тахифилаксии и «синдрома отмены», характерных для ТГКС [40]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании Eichenfield с соавт. (2002), включавшем 403 пациента с АтД легкого и среднетяжелого течения в возрасте 1–17 лет, были показаны выраженные эффективность 1% крема пимекролимуса по сравнению с плацебо, его хорошая переносимость и безопасность. Пимекролимус (1% крем) продемонстрировал быстрое начало действия, терапевтические эффекты отмечались в течение 1 недели от начала применения [35]. В данном исследовании ни у одного пациента не было отмечено атрофии кожи или ее истончения, что также подтверждается и другими исследованиями [41–42]. Для оценки эффективности и переносимости 1% крема пимекролимуса у новорожденных в течение 2 лет 1133 пациента в возрасте 3–23 мес, страдающих АтД различной степени тяжести, получали лечение 1% кремом пимекролимуса [43]. Комбинированный анализ результатов 4 фармакокинетических и 6 клинических исследований показал, что концентрация пимекролимуса в крови после наружного применения была низкой независимо от степени тяжести болезни и распространенности процесса и продолжала оставаться низкой при интермиттирующем лечении в течение 1 года. Уровень системного воздействия у новорожденных был сопоставим с таковым у детей более старшего возраста, включенных в данное исследование, что указывает на отсутствие повышенного риска системной абсорбции 1% крема пимекролимуса у новорожденных, несмотря на высокий индекс, определяемый соотношением поверхности тела к массе тела. По данным Paul и соавт. (2006), 1098 новорожденных, страдающих АтД (исходно 60% имели среднетяжелое и тяжелое течение) и получавших лечение пимекролимусом (от 4 нед до 2 лет), были включены в 6 клинических исследований. Двойные слепые исследования показали, что уровень наиболее часто встречающихся побочных эффектов был сходным у пациентов, получающих пимекролимус 1% крем и плацебо. Частота возникновения бактериальных, вирусных, грибковых и паразитарных инфекций кожи у пациентов, получающих пимекролимус 1% крем и плацебо,

была сопоставима. У младенцев, получающих интермиттирующее лечение пимекролимусом 1% кремом в течение 2 лет, не было отмечено признаков иммуносупрессии, они демонстрировали хороший иммунный ответ на вакцинацию, и не было отмечено повышения частоты развития системных и кожных инфекций со временем [43].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании Breuer (2004), включавшем 195 пациентов с различной степенью тяжести АТД, в возрасте от 3 до 23 мес, было показано, что лечение пимекролимусом приводило к быстрому купированию морфологических признаков экземы по сравнению с плацебо, что подтверждалось различными оценочными шкалами, такими как Eczema Area and Severity Index (EASI), Investigators' Global Assessment (IGA) и Scoring Atopic Dermatitis Index (SCORAD). В данном исследовании была впервые показана корреляция между данными индексами [39].

В многочисленных клинических исследованиях эффективность лечения пимекролимусом оценивалась через 1 неделю от начала терапии, в то же время исследований по оценке клинической эффективности пимекролимуса с учетом тяжести процесса в первые дни лечения недостаточно [35, 36]. В исследовании Breuer (2004) было впервые показано, что статистически значимые различия между группами пациентов, получающих пимекролимус и плацебо, были выявлены уже на 4-й день лечения [39]. Таким образом, применение пимекролимуса 1% крема в лечении АТД различной степени тяжести у детей является важной альтернативой топическим ТГКС.

Особенно это актуально при локализации АТД на чувствительных участках кожи, к которым относятся лицо, веки, шея, область естественных кожных складок, локтевые и подколенные ямки, аногенитальная область. Для данных участков характерна высокая резорбционная способность жирорастворимых веществ, которая еще больше увеличивается при воспалительных процессах, что приводит к быстрому всасыванию лекарственных средств, применяемых для наружной терапии, и требует применения современных, высокоэффективных и безопасных препаратов.

Согласно консенсусу по АТД Европейской академии алергологии и клинической иммунологии и Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (PRACTALL Consensus Report, 2008), для лечения АТД на чувствительных участках кожи с успехом применяют топический ингибитор кальциневрина (пимекролимус).

С 2007 г. в России проводится национальное многоцентровое (35 центров) открытое наблюдательное исследование по изучению эффективности и безопасности пимекролимуса 1% крема у детей старше 3 мес и взрослых с легким и умеренным АТД на чувствительных участках кожи. Одним из центров является отделение восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН. На данный момент в центре в исследование включено 10 пациентов в возрасте от 11 мес до 8 лет, среди которых преобладают девочки (70%). Исходно у большинства пациентов (60%) был диагностирован умеренный АТД, при этом у всех были поражены чувствительные участки кожи (лицо, шея, складки кожи), у половины пациентов в процесс также были вовлечены верхние и нижние конечности, а также туловище. У 30% детей отмечался умеренно выраженный зуд, у 30% — слабый, у остальных зуд отсутствовал.

Все пациенты применяли пимекролимус 1% крем дважды в день. Продолжительность наблюдения составила 6 недель (3 визита: исходно, через 1 нед, через 6 нед). Для оценки эффективности препарата использовалась общая глобальная оценка исследователя (ГОИ) для всего тела (включая область лица, шеи и складок кожи) и отдельно ГОИ для чувствительных участков кожи (лицо, шея, складки кожи). ГОИ является статистической оценкой, т.е. основывается исключительно на клинической картине болезни у пациента на момент обследования (табл. 1). Оценка тяжести зуда проводилась по 4-балльной шкале (табл. 2). При втором визите (ориентировочно через 1 нед от начала терапии) по данным ГОИ для всего тела, а также ГОИ для чувствительных участков кожи у половины пациентов с легким АТД отмечалась чистая кожа (без признаков вос-

Таблица 1. Общая глобальная оценка исследования для всего тела (включая чувствительные участки кожи) и отдельно — для чувствительных участков кожи (лицо, шея, складки кожи)

Количество баллов	Определение
0 = чистая кожа	Нет признаков воспаления
1 = почти чистая кожа	Едва определяемая эритема, едва определяемые признаки инфильтрации/образования папул
2 = легкий АТД	Слабая эритема, слабая инфильтрация/слабо выраженные папулы
3 = умеренный АТД	Умеренная эритема, умеренная инфильтрация/умеренно выраженные папулы
4 = тяжелый АТД	Сильная эритема, сильная инфильтрация/сильно выраженные папулы
5 = очень тяжелый АТД	Сильная эритема, тяжелая инфильтрация/сильно выраженные папулы с выделениями/образование корочек

Таблица 2. Оценка тяжести зуда

Количество баллов	Определение
0 = нет зуда	Нет зуда/расчесов
1 = слабый зуд	Единичные расчесы, слабый зуд
2 = умеренный зуд	Постоянный или интермиттирующий зуд/расчесы, которые мешают пациенту спать
3 = тяжелый зуд	Тяжелый беспокоящий зуд/расчесы, не дающие пациенту нормально спать

паления), у другой половины кожа была почти чистой (едва определяемые признаки воспаления). У 1 пациента (10%) с умеренно выраженным АТД через неделю терапии кожа очистилась, у 2 пациентов отмечалась почти чистая кожа, а у оставшихся сохранялись легкие проявления АТД. У 90% пациентов зуд отсутствовал, и только у одного ребенка сохранялся слабый зуд. При третьем визите (ориентировочно через 6 нед) у 80% пациентов, независимо от степени тяжести АТД, кожа очистилась, у оставшихся 20% отмечалась почти чистая кожа, зуд отсутствовал у всех. За период наблюдения ни у

одного ребенка побочных эффектов от применения пимекролимуса не было отмечено.

Таким образом, пимекролимус 1% крем занимает важное место в лечении АТД у детей, особенно при локализации поражения на чувствительных участках кожи, поскольку имеет высокий профиль безопасности и эффективности. Данное наблюдение продолжается, всего в исследование планируется включить приблизительно 500 человек, полученные данные будут проанализированы и опубликованы для выработки оптимального алгоритма лечения АТД у детей, особенно на чувствительных участках тела.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. Клинические рекомендации. Педиатрия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 17.
2. Ellis C., Luger T., Abeck D. et al. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies // Br. J. Dermatol. — 2003. — V. 148 (Suppl. 63). — P. 3–10.
3. Lewis-Jones M.S., Finlay A.Y., Dykes P.J. The infants' Dermatitis Quality of Life Index // Br. Dermatol. — 2001. — V. 144. — P. 104–110.
4. Su J.C., Kemp A.S., Varigos G.A. et al. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost // Arch. Dis. Child. — 1997. — V. 76. — P. 159–162.
5. Pauli-Pott U., Darui A., Beckmann D. Infants with atopic dermatitis: maternal hopelessness, child-rearing attitudes and perceived infant temperament // Psychother Psychosom. — 1999. — № 68. — P. 39–45.
6. Finlay A.Y. Quality of life impairment in atopic dermatitis and psoriasis // Clin. Exp. Perspect Sandimmun // Ther. — 1992. — № 2. — P. 10–11.
7. Warschburger P., Buchholz H.T., Petermann F. Psychological adjustment in parents of young children with atopic dermatitis: which factors predict parental quality of life? // Br. J. Dermatol. — 2004. — № 150. — P. 304–311.
8. Daud L.R., Garralda M.E., David T.J. Psychosocial adjustment in preschool children with atopic eczema // Arch. Dis. Child. — 1993. — № 69. — P. 670–676.
9. Wieland S. Promoting health in children with atopic dermatitis // Nurse Pract. — 1998. — № 23. — P. 86–90, 96–87.
10. Ben-Gashir M.A. Relationship between quality of life and disease severity in atopic dermatitis/eczema syndrome during childhood // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — № 3. — P. 369–373.
11. Ben-Gashir M.A., Seed P.T., Hay R.J. Are quality of family life and disease severity related in childhood atopic dermatitis? // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. — 2002. — № 16. — P. 455–462.
12. Staab D., von Ruden U., Kehrt R. et al. The impact of childhood atopic dermatitis on quality of life of the family // Dermatol Psychosom. — 2000. — № 1. — P. 173–178.
13. Torsten Zuberbier, Seth J. Orlov, Amy S. Paller et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. — 2006. — V. 118, № 1. — P. 226–232.
14. Leung D.Y., Hanifin J.M., Charlesworth E.N. et al. Disease management of atopic dermatitis: a practice parameter // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 1997. — № 79. — P. 197–211.
15. Hepburn D., Yohn J.J., Weston W.I. Topical steroid treatment in infants, children, and adolescents // Adv. Dermatol. — 1994. — № 9. — P. 225–254.
16. Hanifin J.M., Tofte S.J. Update of therapy of atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. — 1999. — V. 104 (3 Pt 2). — S123–S5.
17. Raimer S.S. Managing pediatric atopic dermatitis // Clin. Pediatr. — 2000. — № 39. — P. 1–14.
18. Abeck D., Strom K. Optimal management of atopic dermatitis // Am. J. Clin. Dermatol. — 2000. — № 1. — P. 41–46.
19. Hill C.J., Rosenberg Jr. A. Adverse effects from topical corticosteroids // Cutis. — 1978. — № 21. — P. 624–628.
20. Stoppolino G., Prisco F., Santinelli R. et al. Potential hazards of topical steroid therapy // Am. J. Dis. Child. — 1983. — № 137. — P. 1130–1131.
21. Lewis-Jones S. Atopic dermatitis in childhood // Hosp. Med. — 2001. — № 62. — P. 136–143.
22. Queille C., Pommared R., Saurat J.H. Efficacy versus systemic side effects of six topical steroids in the treatment of atopic dermatitis of childhood // Pediatr. Dermatol. — 1984. — № 1. — P. 246–253.
23. Turpeinen M., Salo O.P., Leisti S. Effect of percutaneous absorption of hydrocortisone on adrenocortical responsiveness in infants with severe skin disease // Br. J. Dermatol. — 1986. — № 115. — P. 475–484.
24. Turpeinen M. Influence of age and severity of dermatitis on the percutaneous absorption of hydrocortisone in children // Br. J. Dermatol. — 1988. — № 18. — P. 517–522.
25. Ellis C., Luger T., Abeck D. et al. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies // Br. J. Dermatol. — 2003. — V. 148 (63 Suppl.). — P. 3–10.
26. Drake L.A., Dinehart S.M., Farmer E.R. et al. Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. American Academy of Dermatology // J. Am. Acad. Dermatol. — 1996. — № 35. — P. 615–619.
27. Fisher G. Compliance problems in pediatric atopic eczema // Aust. J. Dermatol. — 1996. — V. 37 (Suppl. 1). — P. 10–13.
28. Charman C.R., Morris A.D., Williams H.C. Topical corticosteroids phobia in patients with atopic eczema // Br. J. Dermatol. — 2000. — № 142. — P. 931–936.
29. Fukaya M. Why do patients with atopic dermatitis refuse to apply topical corticosteroids? // Dermatology. — 2000. — № 201. — P. 242–245.
30. Graham-Brown R., Grassberger M. Pimecrolimus: a review of pre-clinical and clinical data // Int. J. Clin. Pract. — 2003. — № 57. — P. 319–327.
31. Wolff K., Stuetz A. Pimecrolimus for the treatment of inflammatory skin diseases // Expert Opin. Pharmacother. — 2004. — № 5. — P. 643–655.
32. Simon D., Vassina E., Yousefi S. et al. Inflammatory cell numbers and cytokine expression in atopic dermatitis after topical pimecrolimus treatment // Allergy. — 2005. — № 60. — P. 944–951.
33. Hultsch T., Kapp A., Spergel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis // Dermatology. — 2005. — № 211. — P. 174–187.
34. Lubbe J., Friedlander S.F., 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. — V. 7, № 2. — P. 121–131.
35. Eichenfield et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents // J. Am. Acad. Dermatol. — 2002. — P. 495–504.
36. Kapp K., Papp 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. — P. 277–284.
37. Allen R., Davies T., Bos J.D. et al. Pharmacokinetics of SDZ ASM 981 Cream 1% in adults and children. Presented at the October 2000 meeting of the European Academy of Dermatology and Venereology, Geneva, Switzerland [abstract] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. — 2000. — № 14. — P. 523–525.
38. Meurer M., Fartasch M., Albrecht G. et al. Long-term efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adults with moderate atopic dermatitis // Dermatology. — 2004. — № 208. — P. 365–372.
39. Breuer K., Braeutigam M., Kapp A. et al. Influence of pimecrolimus cream 1% on different morphological signs of eczema in infants with atopic dermatitis // Dermatology. — 2004. — № 209. — P. 314–332.
40. Kaufmann R., Foelster-Holst R., Hoeger P. et al. Onset of action of pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic eczema in infants // J. Allergy Clin. Immunol. — 2004. — № 114. — P. 1183–1188.
41. Meingassner J.G., Grassberger M., Fahrngruber H., et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the topical and oral treatment of skin diseases: in vivo pharmacology // Br. J. Dermatol. — 1997. — № 137. — P. 568–576.
42. 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. — P. 507–513.
43. PAUL et al. Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience With 1133 patients treated for up to 2 years // PEDIATRICS. — 2006. — V. 117, № 1, P. 118–128.