

О.В. Трусова, Д.С. Коростовцев

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Применение крема пимекролимуса в терапии atopического дерматита при локализации высыпаний в областях с тонкой и чувствительной кожей

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ, РАССМОТРЕНЫ ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ ЛОКАЛИЗАЦИИ ВЫСЫПАНИЙ У ПАЦИЕНТА. ПРИВЕДЕНЫ НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ КРЕМА ПИМЕКРОЛИМУСА, В ТОМ ЧИСЛЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ КРЕМА ПРИ НАНЕСЕНИИ НА ЛИЦО И ДРУГИЕ УЧАСТКИ С ТОНКОЙ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ КОЖЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ДЕТИ, ВЗРОСЛЫЕ, ТЕРАПИЯ, ПИМЕКРОЛИМУС.

54

Контактная информация:

Коростовцев Дмитрий Сергеевич,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой аллергологии
и клинической фармакологии ФПК и ПП
Санкт-Петербургской государственной
педиатрической медицинской академии
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2,
тел. 8 (812) 274-09-90
Статья поступила 29.03.2007 г.,
принята к печати 13.08.2007 г.

Атопический дерматит (АтД) — хроническое заболевание, развивающееся у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, имеющее рецидивирующее течение с определенной возрастной динамикой и характеризующееся зудом, экзематозными и лихеноидными высыпаниями, сухостью кожи, повышенным уровнем сывороточного иммуноглобулина класса Е и гиперчувствительностью к аллергенным и неаллергенным факторам, провоцирующим обострение. Клинические симптомы заболевания обусловлены аллергическим воспалением с инфильтрацией кожи Т лимфоцитами, эозинофилами и другими клетками.

Распространенность АтД среди детей и взрослых неуклонно возрастает. В развитых странах около 10–15% детей в возрасте до 5 лет страдают АтД. Заболевание часто приводит к физической и эмоциональной дезадаптации пациента и членов его семьи.

Проявления АтД могут возникнуть в первые дни и недели жизни ребенка. Часто АтД дебютирует после окончания грудного вскармливания и перевода ребенка на питание молочной смесью, в возрасте 2–6 мес. В 50% случаев диагноз АтД уже устанавливается к 1 году жизни [1].

Клинические проявления болезни изменяются с возрастом. «Младенческая» фаза характеризуется клинической симптоматикой экземы. На фоне эритемы появляются папулы и пузырьки, которые вскрываются с образованием эрозий и мокнутием кожи. На участках мокнутия образуются корки, процесс разрешается через шелушение или возобновляется микровезикуляция с мокнутием. Типичная для данного возраста локализация высыпаний: лицо-щеки и лоб, волосистая часть головы, разгибательные поверхности голеней, бедер, предплечий.

В возрасте 9–18 мес происходит трансформация детской экземы в нейродермит. Поражение локализуется на лице (блефарит, хейлит, периоральная область), шее, в локтевых и подколенных сгибах, на запястьях. Высыпания представлены папулами и бляшками, присутствуют вторичные элементы: шелушение, лихенификация, экскориации, трещины. Зуд интенсивный, нередко отмечаются биопсирующие расчесы. Типичные признаки при АтД — складки

O.V. Trusova, D.S. Korostovtsev

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

**Pimecrolimus application
in treatment for atopic
dermatitis during localization
of the skin rash in areas
with thin and sensitive skin**

THE LECTURE HIGHLIGHTS THE MODERN APPROACHES TO THE THERAPY FOR ATOPIC DERMATITIS AMONG CHILDREN AND ADULTS, AS WELL AS REVIEWS THE PRINCIPLES OF THE EXTERNAL THERAPY PRESCRIPTION WITH REGARDS TO THE LOCALIZATION OF THE RASH ON THE PATIENT'S SKIN. THE AUTHORS PRESENTS THE MOST IMPORTANT FINDINGS OF PIMECROLIMUS CLINICAL TESTS, INCLUDING THE INFORMATION ON THE CREAM EFFICACY AND TOLERANCE IF APPLIED TO THE SKIN ON THE FACE AND OTHER PARTS WITH THIN AND SENSITIVE SKIN.

KEY WORDS: ATOPIC DERMATITIS, CHILDREN, ADULTS, THERAPY, PIMECROLIMUS.

Денье–Моргана (дополнительные складки кожи нижнего века), блефарит, трещины кожи за ушами, экзема сосков (односторонняя или двусторонняя).

АтД начинается в первые месяцы жизни с минимальных проявлений и с возрастом приобретает хроническое течение. Мнение о том, что проявления АтД, имеющиеся на первом году жизни, бесследно исчезнут и не нуждаются в активной терапии, в корне ошибочно. Лишь у 60% детей проявления заболевания со временем полностью исчезают, у остальных рецидивы продолжаются в течение длительного времени [1]. Своевременное начало лечения при минимальных проявлениях АтД:

- обеспечивает обратную его трансформацию вплоть до клинического выздоровления;
- предотвращает развитие тяжелых, непрерывно рецидивирующих форм заболевания;
- предотвращает прогрессирование atopической болезни в целом и формирование аллергического ринита и бронхиальной астмы [2].

Комплекс лечебных мероприятий при АтД включает:

- индивидуальный подбор диеты, ограничение провоцирующих факторов: аллергенов домашней пыли, раздражающих веществ;
- уход за кожей (специальные очищающие и увлажняющие средства);
- топическую и системную фармакотерапию;
- просвещение больного и его семьи, включающее понятие о воспалительном характере заболевания, расшифровку причин обострений, обоснование терапии, профилактику стероидофобии.

Современные эффективные и безопасные средства для наружной противовоспалительной терапии АтД — это топические ингибиторы кальциневрина и топические глюкокортикостероиды (ТГКС).

Топические ингибиторы кальциневрина представлены в России препаратом пимекролимусом (Элидел, зарегистрирован в России в 2002 г.), в форме 1% крема. Механизм действия пимекролимуса — подавление транскрипции цитокинов в Т лимфоцитах и других клетках участниках воспаления путем обратимого ингибирования ключевого фермента кальциневрина. Крем применяют 2 раза в день после впитывания предварительно нанесенного увлажняющего средства.

ТГКС высокоэффективны и в течение многих лет считаются стандартом топической терапии АтД. ТГКС наносят 1 раз в день, после впитывания предварительно нанесенного увлажняющего крема. ТГКС в Европе подразделяются на I–IV классы по силе противовоспалительного действия [3]. Возможные нежелательные эффекты ТГКС — в первую очередь кожные: телеангиэктазии, гипопигментация, акне, гипертрихоз, периоральный (розацеаподобный) дерматит, *striae distensae*. ТГКС эффективно тормозят трансляцию провоспалительных медиаторов (цитокинов, простагландинов), но одновременно обратимо подавляют синтез коллагена, вызывая истончение эпидермиса и дермы. Атрофия кожи — наиболее частое нежелательное действие ТГКС, развивающееся при длительном их применении. Кожа в местах нанесения ТГКС истонченная, сухая, со сглаженным рельефом и сниженной пигментацией.

Возможны и системные эффекты ТГКС: угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, задержка роста, повышение риска развития глаукомы, катаракты. Чрескожная абсорбция зависит от дозы и места нанесения ТГКС, всасывание сильнее в себорейных участках (волосистая часть головы, лицо, гениталии) или под повязками (например, под подгузником). При равной абсорбции вероятность нежелательных эффектов выше для препаратов высокой активности.

При выборе топического препарата для пациента учитывают:

1. **Выраженность проявлений АтД.** Выбирают препарат ТГКС нужной активности либо пимекролимус, сопоставимый по противовоспалительному действию с ТГКС I класса. ТГКС характеризуются быстрым наступлением клинического эффекта — уменьшения зуда и выраженности высыпаний можно ожидать в первые дни от начала курса. При применении пимекролимуса зуд и морфологические проявления экземы достоверно уменьшаются к 3–4-му дню [4].
2. **Возрастные ограничения.** У детей рекомендуется применять только ТГКС слабой и умеренной активности и воздерживаться от назначения ТГКС, имеющих в структуре молекулы 1 или более атомов фтора, из-за повышенного риска местных нежелательных эффектов и системной абсорбции. Пимекролимус (Элидел) в России зарегистрирован для применения у детей 3 мес и старше.
3. **Площадь поражения.** Общая площадь нанесения препарата ТГКС не должна превышать 20% поверхности тела. Для пимекролимуса ограничений по площади нанесения нет.
4. **Характер течения АтД** (продолжительность обострений и периодов ремиссии). Мометазона фураат рекомендуется применять не более 2 нед подряд, метилпреднизолона ацепонат — не более 4 нед. Такие курсы достаточны для полного купирования обострения АтД у многих пациентов. Однако при АтД любой степени тяжести нередко случаи непрерывно-рецидивирующего течения, при которых высыпания возобновляются в первые же дни после отмены топического препарата. Доказательные сведения о том, какая терапевтическая тактика в отношении ТГКС в этих случаях безопасна, отсутствуют. Принято считать, что неоднократные курсы ТГКС безопасны, если периоды ремиссии как минимум равны по продолжительности периодам применения ТГКС. Для пимекролимуса ограничений по длительности применения нет.
5. **Локализация высыпаний.** Рекомендуется избегать нанесения ТГКС на губы, в периорбитальной области, в области волосистой части головы, шеи, подмышечных и паховых складок. Если этого не избежать, продолжительность лечения на чувствительных участках ограничивается несколькими днями. Пимекролимус применяется на любых участках кожи.

В клинической практике приходится встречаться с неадекватным применением ТГКС и грубыми нарушениями разумных ограничений. Это случаи самолечения с длительным (более 1 года подряд) нанесением ТГКС, использования ТГКС высокой активности, фторированных соединений у детей, а также применения для лечения периорального дерматита ТГКС, когда они противопоказаны. У таких пациентов развиваются побочные эффекты ТГКС, в первую очередь атрофия кожи. У пациентов с непрерывно рецидивирующим течением АтД не удается полностью купировать обострение за 2–4 нед, а после отмены ТГКС быстро наступает ухудшение, что вынуждает проводить топическую терапию длительно.

С другой стороны, у значительной части пациентов с АтД заболевание не лечится в связи с боязнью или полным отрицанием стероидной терапии. ТГКС применяют лишь в качестве средств резерва при наиболее выраженных обострениях. Как показало международное исследование качества жизни пациентов с АтД (ISOLATE), 49% людей с АтД (или родителей детей с АтД) сомневаются в безопасности ТГКС и оттягивают начало их применения в среднем до 7-го дня обострения [5].

Применение топических противовоспалительных средств на участках с тонкой или чувствительной кожей заслуживает особого обсуждения. С одной стороны, нанесение ТГКС на эти участки нежелательно в связи с повышенным рис-

ком местных побочных эффектов и системной абсорбции. С другой стороны, лицо, области вокруг глаз и рта, за ушами, шея, области кожных складок и сгибов конечностей — участки типичной локализации высыпаний АтД. Высыпания на лице воспринимаются многими пациентами и окружающими людьми как косметический дефект, что причиняет больному дополнительные страдания.

Характерные для АтД дисфункция кожного барьера и макроскопические повреждения кожи (расчесы, трещины, эрозии) способствуют повышенному всасыванию различных веществ с поверхности кожи. И в норме, и при патологии резорбционная способность кожи выше на участках с тонкой кожей.

Предосторожности при назначении топических препаратов на участки тонкой кожи в полной мере относятся к детям, так как у них вся кожа тонкая. Толщина эпидермиса у детей раннего возраста не превышает 0,15–0,25 мм (у взрослых — 0,25–0,36 мм). Средняя толщина всей кожи у детей первых 3 лет жизни составляет 1 мм, от 7 до 14 лет — 1,5–2 мм и лишь к 20–25 годам достигает 3 мм. Роговой слой кожи тонкий (у новорожденного он представлен 2–3 рядами ороговевших клеток). Базальная мембрана, разделяющая эпидермис и дерму, слабо развита. Дерма имеет преимущественно клеточную структуру. Морфологическая неполноценность эластических и коллагеновых волокон дермы отмечается до 6 лет, а полное развитие волокон продолжается до 35 лет. Характерно богатое кровоснабжение кожи с большим количеством поверхностно расположенных кровеносных сосудов. В связи с перечисленными особенностями резорбционная способность кожи ребенка повышена.

Большее соотношение площади поверхности кожи к массе тела у детей (например, у новорожденных — 704 см²/кг, у 5-летних детей — 456 см²/кг; для сравнения: у взрослых — 221 см²/кг) увеличивает степень системной абсорбции, если препаратом обрабатывается немалая доля поверхности кожи ребенка.

С учетом перечисленных анатомо-физиологических особенностей кожи у детей, а также известных нежелательных эффектов ТГКС, ограничивающих их применение на участках тонкой кожи, рассмотрим опыт применения пимекролимуса на участках тонкой и чувствительной кожи, сведения о системной абсорбции, а также местные нежелательные эффекты.

В ряде исследований показано, что для лечения АтД с локализацией на лице и шее у детей в возрасте 3 мес и старше и у взрослых пимекролимус более (!) эффективен, чем традиционная схема, сочетающая ТГКС и увлажняющие средства [6, 9]. При нанесении пимекролимуса ощущение жжения возникало преимущественно на туловище (6,9%), значительно реже — на лице (1,8%) и в складках кожи (0,3%). При нанесении пимекролимуса на лицо случаев раздражения кожи не отмечено [6].

Weise-Riccardi et al. наблюдали 200 пациентов 12 лет и старше с высыпаниями АтД на лице и (или) шее и непереносимостью ТГКС (выражены местные нежелательные эффекты — розацеа, атрофия, телеангиэктазии, периоральный дерматит, аллергические реакции) либо зависимостью от них (ТГКС требовались более 4 дней в нед, длительно). Отобранных по этим критериям пациентов перевели на лечение пимекролимусом, ТГКС были отменены. Через 6 нед у 46,5% пациентов достигнуто очищение кожи лица, отмечена выраженная положительная динамика в отношении блефарита. Полное отсутствие зуда или легкий зуд отмечались в 69% случаев. У пациентов, у которых при включении в исследование была атрофия кожи, в половине случаев отмечено улучшение дерматоскопической картины, ухудшения не зарегистрировано [11]. Данное исследование с вовлечением значимой по объему выборки демонстрирует практический подход к ведению больных АтД с признаками непереносимости ТГКС, или тех, кто из-за упор-

ного течения АтД не может отказаться от применения топического препарата на сколько-нибудь длительное время.

Пимекролимус по сравнению с ТГКС имеет большую молекулярную массу и меньше подвержен чрескожной абсорбции. При нанесении на поверхность кожи 1 г 1% крема, содержащего 10 000 мкг пимекролимуса, в роговом слое оказывается 700 мкг, а в дерму проникает 2 мкг препарата [12]. Однако небольшие количества пимекролимуса при нанесении на кожу попадают в системный кровоток. Чтобы правильно оценить эти количества, необходимо учитывать, что токсичность пимекролимуса в отношении почек, поджелудочной железы и лимфоидной ткани показана на животных при пероральном приеме и концентрации в крови > 100 нг/мл [13]. При АтД пимекролимус показан только для наружного применения, но есть опыт его перорального применения у людей при псориазе. При суточной дозе 60 мг концентрация пимекролимуса в крови в среднем составила 54 нг/мл, токсических эффектов не выявлено [14].

В фармакокинетических исследованиях у взрослых, больных АтД, с большой площадью обработки кремом пимекролимусом в 78% образцов крови концентрация его была ниже порога выявления (0,5 нг/мл), а максимальная концентрация составила 1,4 нг/мл [15]. При наложении окклюзионной повязки на ночь на кисти рук, смазанные кремом пимекролимусом, в 73,6% случаев концентрация его в крови была ниже порога определения (0,1 нг/мл), максимальная концентрация составила 0,91 нг/мл [16].

В фармакокинетических исследованиях у детей от 3 мес до 14 лет, в том числе с тяжелым течением АтД и площадью обработки до 92% поверхности кожи, также выявлены крайне низкие или неопределяемые уровни пимекролимуса в крови, но несколько выше, чем у взрослых (наивысший уровень 2,6 нг/мл). При сравнении концентрации в начале и в конце курса терапии (на 4-й и 22-й дни, а также, через 1 год) существенной разницы не выявлено, что свидетельствует об отсутствии кумуляции препарата. Не выявлено разницы в степени системной доступности пимекролимуса для детей в возрасте 3–23 мес и старше 2 лет. У детей прослеживается зависимость концентрации пимекролимуса в крови от площади его нанесения, но разница при площади 90 и 10% невелика — всего 0,4 нг/мл [12, 17–20].

Пимекролимус применяли при синдроме Нетертона, на фоне глубоких дефектов кожного барьера; при площади поражения до 99% поверхности тела, концентрация пимекролимуса в крови на всем протяжении курса терапии не превышала 2,4 нг/мл [12]. Синдром Нетертона — тяжелое, редкое аутосомно-рецессивное заболевание, манифестирует с рождения ребенка в форме эритродермии, локализованного или генерализованного врожденного ихтиоза. Другие проявления синдрома — аномалии волос (*trichorhexis invaginata* — «волос-бамбук»), скрученные волосы, волосы с изменчивым диаметром, алопеция, иммунодефицит, гиперэозинофилия, гипериммуноглобулинемия E, экзема, аллергический ринит.

В ряде клинических исследований показано, что пимекролимус обладает стероидсберегающим эффектом [21–24]. У детей первого года жизни с персистирующим АтД (количество дней с чистой кожей — 60–80 за год наблюдения) пимекролимус был эффективен при каждом обострении, и потребность в применении ТГКС полностью отсутствовала в течение года в 63% случаев легкого течения АтД и в 43% случаев АтД средней степени тяжести [11].

Известны такие местные побочные эффекты пимекролимуса, как жжение кожи, гиперемия и раздражение в местах нанесения крема. Частота местных побочных эффектов оценивалась в ряде двойных слепых исследований в сравнении с такой при применении мазевой основы, не содержащей пимекролимуса (табл.).

Для клинициста важно знать, что жжение и раздражение кожи могут появиться в первые дни применения пимекро-

Нестероидный
ЭЛИДЕЛ
(пимекролимус) крем 1 %

Атопический дерматит под контролем

- Не имеет аналогов в России
- Разрешен для применения у детей с 3-месячного возраста
- Быстро устраняет зуд и другие симптомы атопического дерматита¹
- Безопасен при длительном применении, не вызывает атрофии кожи²
- Может применяться на чувствительных участках кожи, таких как лицо, шея, кожные складки^{3,4}



... Теперь у нас
есть решение



Полную информацию о препарате можно получить в Представительстве компании Новartis Фарма Сервисес Инк. по адресу: 115035, Москва, ул. Садовническая, д.82, стр.2. Тел.: (495) 967 12 70, 969 21 75. Факс: (495) 969 21 76. www.novartis.ru

1. Wellington K., Jarvis B. Topical pimecrolimus: a review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. Drug. 2002; 62 (5): 817-840. 2. Queille-Roussel C. et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not include skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. Br J Dermatol. 2001; 144: 507-513. 3. Eichenfield L. et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. Am J Acad Dermatol. 2002; 46: 495-504. 4. Lubbe J. et al. Clinical use of pimecrolimus in atopic eczema: a 6-month open label trial in 947 patients. Poster presented at EADV, 2003, Barcelona.

Таблица. Частота местных побочных эффектов (в %) в сравнении с мазевой основой, не содержащей пимекролимус

Источник	Пациенты	Пимекролимус 1%		Мазевая основа	
		жжение	раздражение	жжение	раздражение
[6]	Дети 3 мес–18 лет (n = 403)	7,4	2,1	9,5	5
[7]	Дети 1–17 лет (n = 267)	10,4	–	12,5	–
[8]	Дети 3–23 мес (n = 186)	0,8	0	1,6	4,8

лимуса, приблизительно у 1 пациента из 10. Эти явления обычно слабо выражены и проходят самостоятельно, не вынуждая прервать лечение [6–10].

Ни в одном из клинических испытаний пимекролимуса, в том числе длительных, продолжительностью до 2 лет, не отмечено развития атрофии кожи [1].

Таким образом, пимекролимус не обладает клинически значимыми местными нежелательными эффектами и хорошо переносится при нанесении крема на участки с тонкой и чувствительной кожей, в том числе на лице. Препарат характеризуется низкой системной абсорбцией, в том числе, при нанесении на кожу у детей раннего возраста. Эффективное противовоспалительное средство Элидел (Новартис Фарма, Германия) гармонично дополняет существующие терапевтические возможности. В отличие от ТГКС пимекролимус можно использовать на любых участках тела

в течение длительного времени, в том числе на участках с тонкой и чувствительной кожей [1].

У больного АтД на различных участках кожи могут быть высыпания разного характера и разной степени выраженности. У значительной части пациентов пимекролимус эффективен на всех участках высыпаний при каждом обострении АтД. Если это не так, в терапии могут одновременно применяться различные средства противовоспалительного действия: Элидел может заменить ТГКС при легком и умеренном течении АтД, в том числе на участках, где нанесение ТГКС нежелательно (лицо, области вокруг глаз и рта, за ушами, шея, области кожных складок и сгибов конечностей). ТГКС применяются более короткими курсами на тех участках, где проявления АтД носят тяжелый характер. Такой подход к терапии позволяет оптимизировать роль ТГКС и уменьшить риск развития нежелательных явлений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ellis C., Luger T. II Международная согласительная конференция по atopическому дерматиту (ICCAD II) // Аллергология. — 2003. — № 4. — С. 49–59.
- Макарова И.В. Диетотерапия и комплексный подход к наружному лечению при atopическом дерматите у детей. — СПб.: Мед-МассМедиа, 2005. — 76 с.
- Hoeger P.H., Ott H. Противовоспалительная терапия atopической экземы у детей — традиционные стратегии и новые терапевтические возможности // Аллергология. — 2004. — № 2. — С. 39–47.
- Breuer K., Braeutigam M., Kapp A., Werfel T. Influence of pimecrolimus cream 1% on different morphological signs of eczema in infants with atopical dermatitis // Dermatology. — 2004. — V. 209. — P. 314–320.
- Zuberbier T., Orlov S.J., Paller A.S. et al. Patient perspectives on the management of atopical dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. — 2006. — V. 118. — P. 226–232.
- Pariser D., Paller A., Langley R., Paul C. Efficacy and local tolerability of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of atopical dermatitis in the face/neck region of pediatric subjects // J. Invest. Dermatol. — 2002. V. 119. — P. 348 (Abstr. 845).
- Eichenfield L.F., Lucky A.W., Boguniewicz M. et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopical dermatitis in children and adolescents // J. Am. Acad. Dermatol. — 2002. — V. 46. — P. 495–504.
- Ho V.C., Gupta A., Kaufman R. et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopical dermatitis in infants // J. Pediatrics. — 2003. — V. 142. — P. 155–162.
- Simon D., Lubbe J., Wuthrich B. et al. Benefits from the use of a pimecrolimus-based treatment in the management of atopical dermatitis in clinical practice // Dermatology. — 2006. — V. 213. — P. 313–318.
- Трусова О.В., Бальцеревич Н.Б., Жиглинская О.В. и др. Применение крема Элидел в качестве основного противовоспалительного топического препарата у детей первого года жизни с персистирующим течением atopического дерматита легкой и средней степени тяжести // Аллергология. — 2006. — № 1. — С. 15–20.
- Weise-Riccardi S., Ortonne J.-P., Calvieri S. et al. Randomized vehicle-controlled trial of pimecrolimus 1% cream in adults with head and neck atopical dermatitis intolerant of, or dependent on, topical corticosteroid // J. Invest. Dermatol. — 2006. — V. 126. — 46 p.
- Hultsch T., Kapp A., Spergel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors // Dermatology. — 2005. — V. 211. — P. 174–187.
- Paul C., Cork M., Rossi A.B. 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. — 118 p.
- Gottlieb A.B., Griffiths C.E.M., Ho V.C. et al. Efficacy and tolerability of oral pimecrolimus in the treatment of moderate to severe chronic plaque-type psoriasis: a double-blind, multicentre, randomized, dose-finding trial // Br. J. Dermatol. — 2005. — V. 152. — P. 1219–1227.
- Van Leent E.J.M., Ebelin M.-E., Burtin P. et al. Low systemic exposure after repeated topical application of pimecrolimus (Elidel®, SDZ ASM 981) in patients with atopical dermatitis // Dermatology. — 2002. — V. 204. — P. 63–68.
- Thaci D., Steinmeyer K., Ebelin M.-E. et al. Occlusive treatment of chronic hand dermatitis with pimecrolimus cream 1% results in low systemic exposure, is well tolerated, safe, and effective. An open study // Dermatology. — 2003. — V. 207. — P. 37–42.
- Graham-Brown R.A.C., Grassberger M. Pimecrolimus: a review of pre-clinical and clinical data // Int. J. Clin. Pract. — 2003. — V. 57. — P. 319–327.
- Harper J., Green A., Scott G. et al. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopical dermatitis // Br. J. Dermatol. — 2004. — V. 144. — P. 781–787.
- Allen B.R., Lakhnypaul M., Morris A. et al. Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopical dermatitis patients // Arch. Dis. Child. — 2003. — V. 88. — P. 969–973.
- Lakhnypaul M., Davies T., Allen B. et al. Pimecrolimus (SDZ ASM 981) cream 1%: minimal systemic absorption in infants with atopical dermatitis during long-term treatment (abstract) // Ann. Dermatol. Venereol. — 2002. — V. 129 (Suppl. 1). — 415 p.
- Meurer M., Folster-Holst R., Wozel G. et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopical dermatitis in adults: a six-month study // Dermatology. — 2002. — V. 205. — P. 271–277.
- Meurer M., Fartasch M., Albrecht G. et al. Long-term efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adults with moderate atopical dermatitis // Dermatology. — 2004. — V. 208. — P. 365–372.
- Kapp A., Papp K., Bingham A. et al. Flare reduction in eczema with Elidel (infants) multicentre investigator study group: long-term management of atopical dermatitis in infants with pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug // J. Allergy Clin. Immunol. — 2002. — V. 110. — P. 277–284.
- Papp K., Werfel T., Folster-Holst R. et al. Long-term control of atopical dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a two-year study // J. Am. Acad. Dermatol. — 2005. — V. 52. — P. 240–246.