

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Е.С. Павлова¹, Р.В. Епишев¹, А.И. Материкин¹, Р.А. Иванов¹, Л.А. Опрятин¹, Д.В. Федоров¹, М.А. Леонова¹, А.А. Савелова¹

¹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ ЦГМА УДП РФ, Москва, Российская Федерация

Эффективность и безопасность применения пимекролимуса в лечении атопического дерматита у детей

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 05.07.2024, принята к печати: 16.10.2024

Атопический дерматит (АтД) — одно из наиболее распространенных воспалительных заболеваний кожи. Раннее лечение АтД необходимо для предотвращения развития заболеваний атопической природы, таких как астма, аллергический ринит и др. Топические глюкокортикоиды (ТГК) используются в качестве терапии первой линии, но их длительное применение представляет риск для здоровья пациента. Несмотря на быстрый клинический ответ при обострении кожного процесса, длительное применение ТГК в первой линии терапии сопровождается рядом нежелательных явлений, включающих атрофию кожи, подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, телеангиэктазии и др. Все это ограничивает долгосрочное применение ТГК, особенно при лечении пациентов детского возраста и использовании препарата в чувствительных зонах, таких как лицо и интертригинозные области. Из-за этих ограничений ТГК следует использовать только в течение короткого промежутка времени. Ограничения как по продолжительности лечения, так и по количеству применяемых препаратов делают ТГК неоптимальными для длительного лечения АтД. Пимекролимус (1% крем) является местным ингибитором кальциневрина, который показан для лечения АтД легкой и умеренной степени тяжести. Пимекролимус не вызывает выраженных побочных эффектов по сравнению с ТГК и хорошо переносится при длительном применении.

Ключевые слова: атопический дерматит, пимекролимус, топический ингибитор кальциневрина, топические глюкокортикоиды

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Павлова Е.С., Епишев Р.В., Материкин А.И., Иванов Р.А., Опрятин Л.А., Федоров Д.В., Леонова М.А., Савелова А.А. Эффективность и безопасность применения пимекролимуса в лечении атопического дерматита у детей. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(5):280–284. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2802>

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Ekaterina S. Pavlova¹, Roman V. Epishev¹, Alexander I. Materikin¹, Roman A. Ivanov¹, Leonid A. Opryatin¹, Dmitry V. Fedorov¹, Mariya A. Leonova¹, Alena A. Savelova¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

Pimecrolimus Efficacy and Safety in Management of Children with Atopic Dermatitis

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common inflammatory skin diseases. Early management of AD is crucial for preventing the development of atopic disease such as asthma, allergic rhinitis, etc. Topical glucocorticoids (TGCs) are used as first-line therapy, however, their long-term use poses the risk for patient's health. Despite the rapid clinical response at skin process aggravation, long-term use of TGCs in first-line therapy is associated with various adverse events, including: skin atrophy, hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression, telangiectasis, etc. All together it limits the long-term TGCs use, especially in management of pediatric patients and using such drugs in sensitive regions such as face and intertriginous areas. Due to these limitations TGCs should only be used for a short period of time. Thus, limitations in both treatment duration and number of drugs make TGCs non-optimal for long-term AD treatment. Pimecrolimus (1% cream) is a topical calcineurin inhibitor that is indicated for the treatment of mild to moderate AD. Pimecrolimus does not cause any significant side effects compared to TGCs and it is well tolerated for long-term administration.

Keywords: atopic dermatitis, pimecrolimus, topical calcineurin inhibitor, topical glucocorticoids

For citation: Murashkin Nikolay N., Pavlova Ekaterina S., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Ivanov Roman A., Opryatin Leonid A., Fedorov Dmitry V., Leonova Mariya A., Savelova Alena A. Pimecrolimus Efficacy and Safety in Management of Children with Atopic Dermatitis. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2024;23(5):280–284. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2802>

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — одно из самых распространенных кожных заболеваний, встречающееся у 15–25% детей и 7–10% взрослых [1, 2]. По оценкам ряда авторов, вероятность диагностирования АтД в течение жизни составляет от 3,0 до 17,7% [3].

Патофизиология АтД связана с реализацией сложных взаимовлияний дисфункции эпидермального барьера, изменений иммунного ответа, гиперчувствительности кожи и факторов окружающей среды [4]. Нарушение кожного барьера вызывает повышенную трансэпидермальную потерю воды и шелушение кожи, увеличивает склонность к присоединению кожных инфекций и способствует более глубокому проникновению раздражителей и аллергенов [5, 6]. Кроме того, генетические факторы также могут играть роль в патогенезе АтД: например, организм с мутациями в гене филаггрина подвергается воздействию триггерных факторов окружающей среды, что приводит к развитию АтД [7]. Это объясняет, почему АтД часто развивается в семьях, и указывает на высокую коморбидность с другими «атопическими» состояниями. Дети с АтД имеют высокий риск развития «атопического марша» — возникновения пищевой аллергии, аллергического ринита и бронхиальной астмы, что связано с общими патогенетическими механизмами, такими как гиперреактивность иммунной системы. Некоторые исследования показали, что эффективное лечение АтД может снизить риск развития других атопических заболеваний [8].

Терапия АтД должна начинаться как можно раньше, чтобы предотвратить патогенетические механизмы заболевания, такие как потеря воды «изнутри наружу» (что приводит к проявлениям ксероза, трещинам, выраженному зуду и боли) и проникновение аллергенов «снаружи внутрь» (что приводит к раздражению кожи и сенсibilизации) [9, 10]. Лечение также должно быть направлено на устранение основной иммунной дисфункции, что подразумевает предотвращение развития заболевания [11]. Согласно литературным данным, даже здоровая кожа без явных клинических проявлений АтД может демонстрировать признаки субклинического воспаления. Лечение в таких случаях должно быть направлено на поддержание ремиссии заболевания [12].

Современные стандарты лечения АтД включают уход за кожей с использованием смягчающих средств и кратковременное реактивное применение топических глюкокортикоидов (ТГК) для лечения обострений заболевания [13, 14].

Одна из первых научных статей, в которой упоминается использование гидрокортизона в терапии АтД, была опубликована в 1952 г., и с тех пор ТГК продолжают оставаться основой лечения [15].

Несмотря на доказанную за много лет высокую эффективность в лечении АтД, применение ТГК сопровождается длинным списком потенциальных побочных эффектов, таких как атрофия кожи, телеангиэктазии, подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и часто наблюдаемый синдром «отмены» при прекращении их приема [16]. Поэтому неудивительно, что многие пациенты обеспокоены использованием глюкокортикоидов в своем лечении. Независимо от того, как оцениваются риски, многие пациенты отвергают назначение ТГК для лечения АтД, даже при наличии большого количества данных, подтверждающих их эффективность [17].

Топические ингибиторы кальциневрина (ТИК) действуют путем блокирования активности кальциневрина — фермента, который играет ключевую роль в активации тучных клеток и высвобождении провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 2 (IL-2). К таким пре-

паратам относятся 0,03% такролимус, 0,1% такролимус либо 1,0% пимекролимус [18].

Пимекролимус 1% крем — это ТИК, который был признан безопасной и лучшей альтернативой ТГК у детей в возрасте от 3 мес в терапии АтД [19]. Хотя группа препаратов ТИК была одобрена в начале 2000-х гг., в 2005 г. было введено предупреждение о потенциальном риске развития злокачественных новообразований кожи при их применении. Однако прямая причинно-следственная связь не была установлена, и представлены существенные доказательства в пользу безопасности и эффективности этого класса препаратов даже у младенцев [20].

Пимекролимус обладает высокой и избирательной противовоспалительной активностью в коже и гораздо меньшим потенциалом воздействия на местные и системные иммунные реакции. Он обладает клеточно-избирательным действием, Т-клетки и тучные клетки являются его специфическими мишенями. Пимекролимус напрямую ингибирует дегрануляцию тучных клеток, что предотвращает высвобождение как предварительно сформированных, так и синтезированных *de novo* медиаторов (гистамин, цитокины и др.) и подавляет накопление тучных клеток путем индукции апоптоза [21].

ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПИМЕКРОЛИМУСА 1%

В сравнении с другими вариантами доступных препаратов для лечения АтД пимекролимус 1% отличается по нескольким ключевым аспектам [22, 23].

Профиль безопасности

Пимекролимус 1% продемонстрировал благоприятный профиль безопасности при длительном применении без признаков нарушения работы иммунной системы. Длительное использование ТГК может привести к атрофии кожи, в основном из-за подавления функции фибробластов и снижения выработки коллагена [24]. В отличие от этих препаратов, пимекролимус действует более избирательно и не вызывает атрофии кожи, так как не воздействует на фибробласты и не влияет на выработку коллагена в клинически значимых концентрациях [25]. Наоборот, противовоспалительный эффект, который оказывает пимекролимус, может сопровождаться увеличением синтеза коллагена, что было отмечено в рандомизированном контролируемом 12-недельном исследовании, проведенном зарубежными коллегами [26].

Исследование показало потенциальную возможность восстановления, т.е. обратного развития атрофии кожи во время терапии без применения ТГК у пациентов, получавших пимекролимус.

Эффективность

Более раннее применение пимекролимуса при первых признаках или симптомах АтД может замедлить развитие обострений заболевания и увеличить интервал между ними как у пациентов с активной формой, так и у тех, у кого заболевание в стадии ремиссии [27, 28]. Было показано, что поддерживающая терапия пимекролимусом безопасно и эффективно предотвращает обострения АтД [29]. 5-летнее исследование (PETITE study) с участием 2418 младенцев с АтД показало, что пимекролимус обладает такой же эффективностью в лечении АтД, что и ТГК низкой и средней активности [22]. В исследовании с участием 713 пациентов с АтД меньшему количеству пациентов, применявших пимекролимус, потребовалось использование ТГК в качестве терапии обострения кожного процесса по сравнению с контролем (34,8% против

63,7%). Пимекролимус продемонстрировал устойчивую долгосрочную эффективность (12 мес) у младенцев, при этом большая доля пациентов (53,9%) достигла успеха в лечении (IGA 0 или 1) [30].

Снижение частоты кожных инфекций

Известно, что пациенты с АД более подвержены присоединению бактериальных, грибковых и вирусных инфекций кожи [31]. Вследствие нарушения функции эпидермального барьера и снижения экспрессии антимикробных белков при обострении заболевания эпидермис с высокой скоростью колонизируется такими микроорганизмами, как *Staphylococcus aureus*, который является наиболее распространенным бактериальным патогеном при этом заболевании [32]. Лечение, сопровождающееся улучшением течения экземы, приводит к восстановлению разнообразия микробиома кожи [33]. Результаты клинического исследования показали, что у пациентов, применяющих пимекролимус в течение 12 мес, кожные инфекции встречались в два раза реже, чем у пациентов, получавших ТГК (15,4% против 29,7%) [34]. Это подтверждается данными наблюдения в реальной клинической практике, которое показало более низкую частоту бактериальных кожных инфекций (2,2%) у пациентов, получавших пимекролимус в течение 6 мес, по сравнению с зарегистрированной частотой бактериальных инфекций при АД (около 40%) [35].

Стероидсберегающий эффект

Клинические исследования кратковременного и длительного прерывистого применения пимекролимуса у детей и взрослых сообщают о снижении потребности в использовании ТГК в периоды обострения АД [27, 35]. Этот стероидсберегающий эффект иллюстрируется результатами исследования, в котором приняли участие 713 детей с АД, получавших пимекролимус или ТГК при первых клинических признаках или симптомах обострения. В течение 12 мес 57,4% пациентов, получавших пимекролимус, не нуждались в терапии ТГК для контроля обострения заболевания по сравнению с 31,6% пациентов, нуждавшихся в их применении [36].

Применение в чувствительных зонах

На чувствительных участках кожи, таких как лицо (в том числе веки и периоральная область), шея, область гениталий, подмышечные впадины и паховые складки, использование ТГК может быть нецелесообразным из-за повышенного риска развития телеангиэктазий и более высокого системного воздействия, обусловленного тонким эпидермальным барьером в этих зонах [37]. Кроме того, применение ТГК в периорбитальной области может привести к сужению сосудов и развитию глаукомы [38]. Эти опасения особенно актуальны в случае пациентов младшего возраста, для которых характерно вовлечение в патологический процесс чувствительных участков кожи, что повышает риск системного воздействия ТГК. Учитывая, что ТИК не вызывают атрофии кожи, эти препараты рекомендуются использовать в качестве терапии первой линии для лечения в указанных чувствительных областях [4]. Дополнительным преимуществом ТИК для лечения дерматита век, которым страдают около 80% пациентов с АД, является отсутствие повышенного риска развития катаракты или глаукомы при их применении [26].

Улучшение качества жизни

Стойкий и интенсивный зуд является ключевым клиническим симптомом АД и может сигнализировать о начале обострения кожного процесса. Он способен

вызывать бессонницу и стресс как у пациентов, так и у членов их семей [39]. Цитокин IL-31, продуцируемый Th2-лимфоцитами, идентифицирован как важный медиатор зуда [40]. Интенсивный зуд, продолжающийся в течение дня, может усиливаться ночью, вызывая бессонницу более чем у 60% пациентов. Это, в свою очередь, может привести к повышенной утомляемости и снижению работоспособности [41].

ТИК, которые избирательно подавляют активацию тучных и Т-клеток и выработку цитокинов, могут быть более эффективными в облегчении зуда по сравнению с другими противозудными методами лечения, такими как антигистаминные препараты [42].

Эффективное лечение АД у младенцев пимекролимусом положительно влияет как на качество жизни самих пациентов, так и на качество жизни их родителей [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТИК, действующие с минимальными системными эффектами, могут обеспечить результативный контроль заболевания без опасений развития атрофии кожи, телеангиэктазий, стрий, связанных с использованием ТГК. Использование крема пимекролимуса превосходит стандартную схему лечения АД с применением ТГК в уменьшении числа обострений заболевания, уменьшении возникновения нежелательных явлений и уменьшении применения пациентами глюкокортикоидов. Среди всех используемых топических средств ТИК можно рассматривать не как кандидата на замену всех других лекарственных средств, а скорее как высокоэффективное безопасное средство для наиболее проблемных участков кожи, пораженных атопическим воспалением. Применение дерматологами в клинической практике крема пимекролимуса позволяет оптимизировать лечение больных с АД.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Janssen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

А.И. Материкин, Р.В. Епишев — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, Celgene.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B.Braun, Swixx BioPharma.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, Celgene.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Н. Мурашкин — участие в редактировании рукописи и утверждение окончательного варианта для публикации.

Е.С. Павлова — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи.

Р.В. Епишев — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

А.И. Материкин — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

Р.А. Иванов — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

Л.А. Опрятин — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

Д.В. Федоров — участие в редактировании рукописи.

М.А. Леонова — участие в редактировании рукописи.

А.А. Савелова — участие в редактировании рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nikolay N. Murashkin — manuscript editing, approval of manuscript final version.

Ekaterina S. Pavlova — data collection, review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis, manuscript writing.

Roman V. Epishev — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing.

Alexander I. Materikin — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing.

Roman A. Ivanov — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing.

Leonid A. Opryatin — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing.

Dmitriy V. Fedorov — manuscript editing.

Mariya A. Leonova — manuscript editing.

Alena A. Savelova — manuscript editing.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

<https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Е.С. Павлова

<https://orcid.org/0009-0003-5367-3268>

Р.В. Епишев

<https://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

А.И. Материкин

<https://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Р.А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

А.А. Савелова

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

М.А. Леонова

<https://orcid.org/0000-0001-5739-0941>

Д.В. Федоров

<https://orcid.org/0000-0001-9777-0156>

Л.А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

А.А. Савелова

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345–360. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31286-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31286-1)
- Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>
- Raimondo A, Lembo S. Atopic Dermatitis: Epidemiology and Clinical Phenotypes. *Dermatol Pract Concept*. 2021;11(4):e2021146. doi: <https://doi.org/10.5826/dpc.1104a146>
- Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(8):1045–1060. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x>
- Watson W, Kapur S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7(Suppl 1):S4. doi: <https://doi.org/10.1186/1710-1492-7-S1-S4>
- Barnetson RS, Rogers M. Childhood atopic eczema. *BMJ*. 2002;324:1376–1379. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7350.1376>
- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1483–1494. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMr074081>
- Paller A, Spergel J, Mina-Osorio P, Irvine A. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):46–55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.006>
- Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1337–1343. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.01.022>
- Lee HJ, Lee SH. Epidermal permeability barrier defects and barrier repair therapy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(4):276–87. doi: <https://doi.org/10.4168/aaair.2014.6.4.276>
- Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):4–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.027>
- Tang TS, Bieber T, Williams HC. Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful? *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1615–1625.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1079>
- Hepburn D, Yohn JJ, Weston WL. Topical steroid treatment in infants, children, and adolescents. *Adv Dermatol*. 1994;9:225–255; discussion 255.
- Raimer SS. Managing pediatric atopic dermatitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2000;39(1):1–14. doi: <https://doi.org/10.1177/000992280003900101>
- Sulzberger MB, Witten VH. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol*. 1952;19(2):101–102. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.1952.72>
- Marshall HF, Leung DYM, Lack G, et al. Topical steroid withdrawal and atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;132(4):423–425. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2023.12.022>
- Maghen P, Unrue EL, Oussedik E, et al. Regardless of how risks are framed, patients seem hesitant to use topical steroids for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2019;181(4):842–844. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.17929>
- Gutfreund K, Bienias W, Szewczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postep Dermatol Alergol*. 2013;30(3):165–169. doi: <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.35619>
- Luger T, Augustin M, Lambert J, et al. Unmet medical needs in the treatment of atopic dermatitis in infants: an expert consensus on safety and efficacy of Pimecrolimus. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(3):414–424. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.13422>
- Hanna S, Zip C, Shear NH. What is the risk of harm associated with topical calcineurin inhibitors? *J Cutan Med Surg*. 2019;23(4_suppl):19S–26S. doi: <https://doi.org/10.1177/1203475419857688>
- Shin N, Jung N, Lee SE, et al. Pimecrolimus interferes the therapeutic efficacy of human mesenchymal stem cells in atopic dermatitis by regulating NFAT-COX2 signaling. *Stem Cell Res Ther*.

- 2021;12(1):482. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02547-8>
22. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics*. 2015;135(4):597–606. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1990>
23. Luger T, De Raeve L, Gelmetti C, et al. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm. *Eur J Dermatol*. 2013;23(6):758–766. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2013.2169>
24. Nuutinen P, Riekkilä R, Parikka M, et al. Modulation of collagen synthesis and mRNA by continuous and intermittent use of topical hydrocortisone in human skin. *Br J Dermatol*. 2003;148(1):39–45. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05018.x>
25. Grassberger M, Steinhoff M, Schneider D, Luger TA. Pimecrolimus — an anti-inflammatory drug targeting the skin. *Exp Dermatol*. 2004;13(12):721–730. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.00269.x>
26. Kyllönen H, Remitz A, Mandelin JM, et al. Effect of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2004;150(6):1174–1181. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06017.x>
27. Sigurgeirsson B, Ho V, Ferrandiz C, et al. Effectiveness and safety of a prevention-of-flare-progression strategy with pimecrolimus cream 1% in the management of paediatric atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(11):1290–1301. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02785.x>
28. Gollnick H, Kaufmann R, Stough D, et al. Pimecrolimus cream 1% in the long-term management of adult atopic dermatitis: prevention of flare progression. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008;158(5):1083–1093. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08484.x>
29. Ruer-Mulard M, Aberer W, Gunstone A, et al. Twice-daily versus once-daily applications of pimecrolimus cream 1% for the prevention of disease relapse in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(5):551–558. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2009.00981.x>
30. 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(2):277–284. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2002.126500>
31. Lütke J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(9):641–654. doi: <https://doi.org/10.2165/00128071-200304090-00006>
32. Leung DY. Infection in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr*. 2003;15(4):399–404. doi: <https://doi.org/10.1097/00008480-200308000-00008>
33. Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012;22(5):850–859. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.131029.111>
34. Luger TA, Lahfa M, Fölster-Holst R, et al. Long-term safety and tolerability of pimecrolimus cream 1% and topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2004;15(3):169–178. doi: <https://doi.org/10.1080/09546630410033781>
35. Lütke J, Friedlander SF, Cribier B, et al. Safety, efficacy, and dosage of 1% pimecrolimus cream for the treatment of atopic dermatitis in daily practice. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(2):121–131. doi: <https://doi.org/10.2165/00128071-200607020-00005>
36. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics*. 2002;110(1 Pt 1):e2. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.110.1.e2>
37. Draeos ZD. Use of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in thin and sensitive skin areas. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(4):985–994. doi: <https://doi.org/10.1185/030079908X280419>
38. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, et al. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(1):1–15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.01.010>
39. Plotz SG, Ring J. What's new in atopic eczema? *Expert Opin Emerg Drugs*. 2010;15(2):249–267. doi: <https://doi.org/10.1517/14728211003792518>
40. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):411–417. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.10.033>
41. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract*. 2006;60(8):984–992. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01047.x>
42. Mattered U, Böhmer MM, Weisshaar E, et al. Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD012167. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012167.pub2>
43. Whalley D, Huels J, McKenna SP, van Assche D. The benefit of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) on quality of life in the treatment of paediatric atopic dermatitis. *Pediatrics*. 2002;110(6):1133–1136. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.110.6.1133>