

УДК 616.5-002

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПИМЕКРОЛИМУСА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Львов А.Н.

ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ;
127473, г. Москва, ул. Селезневская, д. 20

Ключевые слова: атопический дерматит, дерматозы, пимекролимус, клиническая практика

В статье приводятся современные данные по патогенетической концепции «нейрогенного воспаления» при иммуноопосредованных дерматозах. На основании анализа литературы и собственного опыта освещены основные аспекты применения пимекролимуса при атопическом дерматите и других заболеваниях кожи.

Внедрение в клиническую практику принципиально новых наружных препаратов, обладающих селективной иммуносупрессивной активностью, сравнимо с разработкой методов терапии топическими глюкокортикостероидами (ГКС). Последние годы в отечественной и зарубежной клинической практике успешно используются топические ингибиторы кальциневрина (ТИК), которые обладают выраженными противовоспалительными и противозудными свойствами и не оказывают побочных эффектов, характерных для наружных ГКС.

Основным показанием для применения ТИК (пимекролимуса и такролимуса) является *атопический дерматит* (АтД). Преобладание Th2-типа иммунного ответа, нарушение эпидермального барьера, обусловленные генетической предрасположенностью и влиянием факторов окружающей среды, нарушение микробиоты кожи, а также иные отклонения со стороны врожденного и адаптивного иммунитета – вот ключевые особенности патогенеза этого чрезвычайно распространенного состояния [1].

Интенсивный хронический зуд у больных АтД – наиболее труднокурабельный симптом. По современной концепции «нейрогенного воспаления», пулы нейропептидов, нейротрофинов, ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов индуцируют ощущение зуда преимущественно посредством стимуляции нервных окончаний. Важно значение и триггерных факторов. Так, расчесывание кожи, повышенная температура и потоотделение уси-

ливают клинические проявления АтД. Начинает преобладать гиперчувствительность кожи, при которой другие стимулы, такие как боль и тепло, уже ощущаются как зуд. Возможной причиной такой гиперчувствительности является удлинение нервных волокон, проникающих в эпидермис, наряду с сенсibilизацией периферических/центральных нервных волокон. Зуд усиливается не только под действием внешних раздражителей, но и в результате визуальной и звуковой стимуляции. Такой «контагиозный» зуд может наблюдаться именно у больных АтД [2].

Медиаторами и трасмиттерами хронического зуда при АтД являются ряд рецепторов [TRPA1, TRPV1, PAR2, рецептор высвобождающего гастрин пептида (GRPR), Mas-связанные G-белки, секретируемые молекулы (гистамин, фактор роста нервов (NGF), вещество P (SP), протеазы], а также цитокины и хемокины [например, тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-31]. Несмотря на ряд открытых вопросов, несомненным является тот факт, что зуд вызывается комплексным взаимодействием между кожей, кератиноцитами, кожными нервными волокнами, пруритогенными молекулами и периферической и центральной нервной системой [3].

Интересно, что нейроиммунные механизмы, лежащие в основе развития хронического зуда, также опосредуют формирование хронической боли и хронического кашля. Во всех указанных случаях воспалительные медиаторы вызывают периферическую сенсibilизацию, отчасти опосредуемую ионными каналами TRPA1 и Nav1.8, а также toll-подобными рецепторами. Периферическая сенсibilизация инициирует центральную сенсibilизацию, в результате наблюдается активация глии и нейрогенное

Адрес для корреспонденции

Львов А.Н.

E-mail: alvov@mail.ru

воспаление в ЦНС (отчасти опосредуемое toll-подобными рецепторами) с продукцией цитокинов (ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6), хемокинов (CCL2, CXCL1) и факторов роста (BDNF), поддерживающих центральную сенсбилизацию и способствующих формированию хронической боли, зуда или кашля [4].

Лечение больных АтД предполагает комплекс мер, включая стратегии избегания провоцирующих факторов, диету, наружную противовоспалительную терапию, фототерапию, противозудную терапию, по показаниям — применение противомикробных средств, системной противовоспалительной терапии, аллерген-специфической иммунотерапии. Обязательной составляющей ведения больных АтД является психосоматическое консультирование и образовательные мероприятия. На это четко указывают актуальные европейские клинические рекомендации 2018 г., основанные на консенсусе [5].

К противовоспалительным наружным средствам относят топические ингибиторы кальциневрина, среди которых важнейшим препаратом для лечения АтД как у детей, так и у взрослых является пимекролимус (Элидел), принадлежащий к классу аскомициновых макролактамов. Препарат является нестероидным селективным клеточным ингибитором транскрипции генов, кодирующих выработку провоспалительных цитокинов, обладает высокой противовоспалительной активностью в моделях кожного воспаления, относительно низкой активностью в моделях иммуносупрессии. Пимекролимус посредством TRPV1 блокирует реаккумуляцию и синтез субстанции P — основного медиатора зуда при воспалительных заболеваниях кожи [5]. Он воздействует преимущественно на Т-лимфоциты и тучные клетки. Так, в Т-лимфоцитах пимекролимус связывается с цитозольным рецептором макрофиллином-12, ингибирует активность кальциневрин-фосфатазы, необходимой для транслокации нуклеарного фактора — активированных Т-лимфоцитов в ядро. Пимекролимус имеет высокую липофильность (превышает таковую такролимуса в 8 раз) и обладает более высокой аффинностью к макрофиллину-12. Также он блокирует образование и высвобождение провоспалительных цитокинов Th1 (ИЛ-2, интерферон- γ) и Th2 (ИЛ-4, 6, 10), приводящих к восстановлению функции эффекторных Т-клеток. Кроме того, пимекролимус препятствует высвобождению из активированных тучных клеток цитокинов (ИЛ-5, ИЛ-10), ФНО- α и других медиаторов воспаления (гистамин, серотонин, триптаза и др.).

При всем вышеуказанном пимекролимус практически не оказывает влияния на процессы синтеза коллагена. Также он в отличие от ГКС не вызывает вазоконстрикцию и не подавляет активацию клеток Лангерганса. Таким образом, атрофия кожи не развивается даже при длительном лечении. В связи

с этим пимекролимус может наноситься на любые участки кожного покрова, в том числе на особо чувствительные зоны кожи (лицо, шея), использоваться длительно, а также в раннем детском возрасте. Известно, что для лечения АтД с локализацией на лице и шее у детей в возрасте 3 мес и старше и у взрослых пимекролимус сравнимо эффективен с традиционной схемой, сочетающей ТГКС и эмоленты [6]. У большей части пациентов с атрофией кожи как осложнения стероидной терапии отмечено улучшение дерматоскопической картины после использования пимекролимуса, который может способствовать восстановлению синтеза коллагена до нормального уровня. При нанесении препарата иногда возникает ощущение жжения, преимущественно на туловище, значительно реже — на лице и складках кожи. Данная реакция связана с особенностями высвобождения субстанции P из нервных окончаний в первые часы после первых аппликаций; субъективные ощущения через 2–3 дня после начала терапии пропадают.

Несколько слов о фармакокинетике препарата. Пимекролимус по сравнению с топическими ГКС имеет большую молекулярную массу и меньше подвергается чрескожной абсорбции после нанесения; в связи с высокой липофильностью практически полностью депонируется в верхних слоях эпидермиса. Концентрация его в крови не превышает 2 нг/мл, остается постоянно низкой, не зависит от площади обработанных препаратом участков кожи, длительности терапии, поэтому не имеет системных побочных эффектов, что определяет благоприятный профиль его безопасности.

Важной составляющей безопасного использования ТИК является понимание их возможной связи (или отсутствия таковой) с повышенным риском развития онкологических заболеваний. Так, действительно, в январе 2006 г. Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) выпустило особое предупреждение на основании наличия теоретического риска развития злокачественных новообразований, включая лимфому, при использовании ТИК. Следует отметить, однако, что в течение прошедших с тех пор лет анализ эпидемиологических и клинических данных доказательно не подтвердил наличие причинно-следственной связи между использованием ТИК и развитием злокачественных новообразований или риском развития лимфомы, в особенности при использовании пимекролимуса. Фактически число случаев развития злокачественных опухолей, наблюдаемое при лечении пимекролимусом в постмаркетинговом исследовании и зарегистрированное FDA у больных, применявших ТИК, оказалось меньше ожидаемого в общей популяции. Кроме того, среди детей, включенных в педиатрический регистр для постмаркетинговых исследований,

число случаев развития злокачественных новообразований, зарегистрированных в течение 5,5 или 6,5 года, очень мало и сходно с ожидаемым числом в общей популяции [7].

Также следует указать, что при интермиттирующем или непрерывном лечении ТИК в течение 5 лет не наблюдалось увеличения частоты развития инфекций кожи — как вирусных, так и микотических и бактериальных [8].

Таким образом, пимекролимус — представитель ТИК при наружном применении не приводит ни к побочным реакциям, характерным для ГКС, ни к общей иммуносупрессии. Назначение пимекролимуса, по данным зарубежных коллег, возможно при наличии строгих показаний (даже беременным и в период лактации) [5].

Таким образом, широкий спектр механизмов действия, доказанная эффективность и безопасность пимекролимуса обуславливают возможность его применения в клинической практике при различных хронических иммуноопосредованных заболеваниях кожи. Ведущая патогенетическая роль *иммунного и нейрогенного воспаления* характерна для ряда нозологий: АтД, экземы, псориаза, витилиго, ограниченной склеродермии и многих других. Эти процессы относятся к группе так называемых стероид-чувствительных дерматозов; следует отметить, однако, что в последнее время стали отмечаться частые случаи тахифилаксии к топическим ГКС, что приводит к торпидному течению хронических, в том числе зудящих заболеваний кожи, а наращивание потенции стероидов при монотонном их применении ведет к развитию прогнозируемых местных и системных побочных эффектов. Все это, а также участвовавшие случаи дисконта (вплоть до формирования стойкой *стероидофобии*) обуславливают поиск новых эффективных и в то же время безопасных средств, обладающих противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами, терапии которыми наши пациенты были бы привержены. Стоит заметить, однако, что речь идет о возможной терапевтической альтернативе, особенно у детей, а также при локализации процесса на особо чувствительных участках кожного покрова.

Атопический дерматит

На сегодняшний день пимекролимус широко применяется при АтД, при этом его высокая эффективность и безопасность доказаны в многочисленных контролируемых рандомизированных исследованиях [9, 10]. Показаниями для назначения пимекролимуса является АтД у детей (с 3-месячного возраста в отличие от такролимуса, показанного с 2-летнего возраста) и у взрослых с легкой, среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести процесса как короткими курсами, так и для осуществления длительного контроля над заболеванием. При этом

эффективность пимекролимуса сопоставима с умеренными и средними по силе ТГКС (II–III класс по европейской классификации) и с другим ингибитором кальциневрина — такролимусом, а также ГКС слабой и умеренной активности (I–II класс) [11].

Согласно клиническим рекомендациям, применение препарата возможно при резистентности к проводимым ранее методам терапии, локализации высыпаний в чувствительных зонах (лицо, аногенитальная область, кожные складки), стероидной атрофии кожи, а также после длительного непрерывного лечения ТГКС [8].

В наиболее масштабное сравнительное исследование РЕТИТЕ были включены более 2400 детей. В исследовании непосредственно сравнивали эффективность и безопасность пимекролимуса с ТГКС слабой и умеренной степенью активности. Это 5-летнее многоцентровое, открытое рандомизированное исследование было самым длительным сравнительным исследованием в терапии АтД из когда-либо проводимых. Было показано, что эффективность пимекролимуса сравнима по эффективности с ТГКС низкого и умеренного класса активности, что проявляется уже к 3-й неделе лечения. Отмечался полный регресс высыпаний при редукции площади пораженной поверхности до 0% за 78 нед с сохранением эффективности. Касаемо стероид-сберегающего эффекта, 36% пациентов, принявших участие в исследовании и применявших пимекролимус, не использовали ТГКС вообще, а в среднем по группе использовали ТГКС в течение 7 дней по сравнению с 178 днями в группе лиц, получавших только ТГКС.

Таким образом, результаты крупных рандомизированных исследований подтвердили способность пимекролимуса обеспечивать контроль над симптомами АтД с началом применения при первых признаках обострения с поддержанием длительной ремиссии без необходимости использования ТГКС, с соблюдением профиля безопасности [8–11]. В соответствии с современными международными рекомендациями [8], отечественными исследованиями [12], а также личным многолетним опытом практического применения автором статьи *пимекролимус (Элидел)* рекомендуется в качестве терапии первой линии при лечении АтД легкой и средней степени тяжести с локализацией преимущественно на чувствительных участках кожи у детей и взрослых. На других участках и при выраженном обострении дополнительно возможно одновременное применение ТГКС, например, по ротационному типу.

В последнее время пимекролимус *off label* применяется и при других иммуноопосредованных стероид-чувствительных заболеваниях. Ниже приводятся сведения о применении пимекролимуса при различных дерматозах. Несмотря на то что часто это лишь единичные наблюдения или серии случаев,

эти данные могут стать определенным ориентиром для дальнейшего накопления клинического опыта.

Псориаз

Стандартом наружного лечения псориаза были и остаются ТГКС и кальцитриол (и их комбинации), при этом для первых помимо побочных эффектов характерно развитие тахифилаксии и синдром отмены, кальцитриол же обладает раздражающими свойствами и не применяется при поражении лица, складок, при пустулезном псориазе. Применение ТИК при псориазе является патогенетически обоснованным с многих позиций и именно при инверсном псориазе (складки кожи, гениталии) и себорейном псориазе (лицо, ушные раковины, шея), когда использование ТГКС или кальцитриола ограничено [13]. Так, по рекомендациям National Psoriasis Foundation (США), для лечения ограниченного инверсного псориаза рекомендуется краткосрочная (2–4 нед) терапия ТГКС среднего класса активности, а для долгосрочной терапии показаны аналоги витамина D₃ или ТИК (в частности, пимекролимус) [14]. Следует учитывать, однако, что все представители ТИК, являясь довольно крупными молекулами, в недостаточной степени проникают в инфильтративные очаги с выраженным гиперкератозом, что может обуславливать не всегда достаточную их эффективность.

Склероатрофический лишай

Склероатрофический лишай многолик как по локализации, так и по симптоматике. Это обуславливает определенные трудности в его диагностике и терапии. При этом в случае аногенитальной локализации длительное применение ТГКС невозможно, особенно у детей. В то же время применение пимекролимуса в детском возрасте при склероатрофическом лишае вульварной/аногенитальной локализации способствует достижению стойкой клинической ремиссии [15, 16]. У взрослых пациентов рекомендуется применение препарата 2 раза в день на протяжении 4–6 мес, при этом эффективность сопоставима с ТГКС препаратами, а длительность ремиссии составляет до полугода и более [17, 18].

Розацеа и себорейный дерматит

Розацеа — заболевание сосудистого генеза (ангиотрофоневроз в зоне иннервации тройничного нерва) преимущественно кожи лица, отличающееся хронически прогрессирующим течением и рефрактерностью к проводимой терапии. В настоящее время имеются данные о патогенетическом значении дисбаланса в иммунной системе, а именно снижения количества Т-супрессоров, повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов. Учитывая эти данные, возможно, что пимекролимус

будет обладать терапевтическим потенциалом при данном дерматозе.

Особую форму этого заболевания представляет собой стероид-индуцированная розацеа, которая развивается в результате длительного использования ТГКС. При данной форме перспективным может оказаться применение пимекролимуса по интермиттирующей схеме, особенно при отмене кортикостероидных препаратов и неизбежной реакции обострения, с целью ее купирования. В контексте долгосрочной терапии использование крема, содержащего 1% пимекролимуса, в наружном лечении папуло-пустулезной и эритематозно-телеангиэктатической розацеа позволяет достичь клинической ремиссии более чем у двух третей больных. При этом эффективность пимекролимуса сравнима с результатами применения 1% крема метронидазола [19, 20].

Немаловажным фактором в развитии и поддержании воспалительного процесса при **себорейном дерматите** является колонизация *Malassezia furfur*, в отношении которой пимекролимус также оказывает противогрибковый эффект. При локализации процесса на коже лица, волосистой части головы пимекролимус вызывает выраженное положительное воздействие на клинические симптомы дерматоза как при умеренном, так и при тяжелом течении, что подтверждается результатами рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [21]. Эффект от применения несколько более отсрочен, чем от применения ТГКС, однако общая терапевтическая эффективность сопоставима. Также имеются данные об эффективности пимекролимуса при себорейном дерматите в период ремиссии, в том числе по интермиттирующей схеме, что позволяет осуществлять длительный контроль над заболеванием [22]. Таким образом, в ближайшем будущем ТИК, и в частности пимекролимус, могут стать реальной альтернативой при лечении себорейного дерматита.

Красная волчанка

ТИК используются для лечения резистентных форм интегументного эритематоза уже на протяжении более 15 лет. Показательно, что всего в течение первых 8 нед при применении пимекролимуса у больных происходит значительное снижение активности кожного процесса в виде редукции лимфоцитарного инфильтрата без усугубления атрофии [23]. Дальнейшие исследования показали возможность применения пимекролимуса и при кожных проявлениях системной красной волчанки как симптоматического метода терапии [24].

Витилиго

Витилиго относится к аутоиммунным хроническим заболеваниям. Наибольшей эффективностью при витилиго обладают различные методы фототерапии, однако репигментация наблюдается

в 30–50% случаев, а достигнутые результаты в половине случаев носят проходящий характер. Данные последних лет содержат информацию об эффективности применения пимекролимуса в составе комплексного лечения витилиго (репигментация достигается почти в трети случаев) [25]. Считается, что применение пимекролимуса может способствовать репигментации кожи с сопоставимой с ТГКС эффективностью, при этом наилучшие результаты отмечаются при сегментарном витилиго у детей и локализации процесса на коже лица [26].

Наиболее эффективна схема длительного (6–8-месячного) применения пимекролимуса при витилиго. Имеются сообщения о высокой эффективности при различных формах заболевания [27]. Приоритетными для лечения являются веки, перiorальная зона, а также детский возраст пациентов. При комбинации с узкополосной средневолновой 311 нм ультрафиолетовой терапией или эксимерным лазером эффективность в отношении репигментации значительно повышается [28].

Красный плоский лишай

Красный плоский лишай, особенно с поражением слизистых, трудно поддается лечению. В этом свете сведения об эффективности применения пимекролимуса, в том числе при эрозивно-язвенных/мукозных формах, а также при локализации процесса в области гениталий, представляются весьма обнадеживающими [29, 30].

Таким образом, *пимекролимус (Элидел)* является высокоэффективным препаратом, нашедшим применение в лечении ряда иммуно-опосредованных дерматозов. Имеющиеся данные о его применении при АтД свидетельствуют о сравнимой эффективности ТГКС средней активности при лучшем профиле безопасности. Пимекролимус может с успехом назначаться как для купирования обострений, так и для длительного поддержания ремиссии. Кроме того, перспективное использование препарата «off-label» открывает новые горизонты не только в дерматологии и косметологии, но и аллергологии и иммунологии, педиатрии, общей врачебной практике.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Автор заявляет, что он не имеет конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eyerich K, Eyerich S, Biedermann T. The Multi-Modal Immune Pathogenesis of Atopic Eczema. *Trends in Immunology*. 2015; 36(12). <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2015.10.006>.
2. Murota H, Katayama I. Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2017;66(1):8-13. DOI: 10.1016/j.alit.2016.10.005.

3. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out? *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2016;51:263-292. DOI: 10.1007/s12016-015-8488-5.
4. Ru-Rong Ji. Neuroimmune interactions in itch: Do chronic itch, chronic pain, and chronic cough share similar mechanisms? *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;35:81-86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2015.09.001>.
5. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *JEADV*. 2018;32:850-878.
6. Монахов КН, Очеленко СА. Эффективность и безопасность применения пимекролимуса при атопическом дерматите у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;7(6):141-144 [Monakhov KN, Ochelenko SA. Effektivnost i bezopasnost primeneniya pimecrolimusa pri atopicheskom dermatite u detei. *Voprosi sovremennoi pediatrii*. 2008;7(6):141-144].
7. Siegfried EC, Jaworski JC, Hebert AA. Topical Calcineurin Inhibitors and Lymphoma Risk: Evidence Update with Implications for Daily Practice. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14:163-178. DOI: 10.1007/s40257-013-0020-1.
8. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116-132. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.023>.
9. Weidinger S, Baurecht H, Schmitt J. A 5-year randomized trial on the safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a critical appraisal. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):999-1003. DOI: 10.1111/bjd.15827.
10. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G et al Safety and Efficacy of Pimecrolimus in Atopic Dermatitis: A 5-Year Randomized Trial *Pediatrics*. 2015;135;Issue 4:597-606.
11. Huang Ch, Sheng Y. Pimecrolimus Cream 1% in the Management of Atopic Dermatitis in Pediatric Patients: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2014;1. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093095>.
12. Эфендиева КЕ, Левина ЮГ, Намазова-Баранова ЛС. Эффективность и безопасность 1% крема пимекролимуса у детей с атопическим дерматитом. *Педиатрическая дерматология*. 2009;6(1): 30-36 [Efendieva KE, Levina YuG, Namazova-Baranova LS. Effektivnost i bezopasnost 1% crema pimecrolimusa u detei s atopicheskim dermatitom. *Pediatricheskaya dermatologia*. 2009;6(1):30-36].
13. Jacobi A, Braeutigam M, Mahler V. Pimecrolimus 1% Cream in the Treatment of Facial Psoriasis: A 16-Week Open-Label Study. *Dermatology*. 2008;216:133-136.
14. Kalb RE, Bagel J, Korman NJ. Treatment of intertriginous psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAAD*. 2009;60;Issue 1:120-124.
15. Dinh H, Purcell SM, Chung C et al. Pediatric Lichen Sclerosus: A Review of the Literature and Management Recommendations. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(9):49-54.
16. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K. Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosus in a premenarchal girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2004;17(1):35-37.
17. Oskay T, Sezer HK, Genç C et al. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of vulvar lichen sclerosus in postmenopausal women. *Int J Dermatol*. 2007;46(5):527-532.
18. Sheinis M, Selk A. Development of the Adult Vulvar Lichen Sclerosus Severity Scale – A Delphi Consensus Exercise for Item Generation *J Low Genit Tract Dis*. 2018;22(1):66-73.
19. Koca R, Altinyazar H. A comparison of metronidazole 1% cream and pimecrolimus 1% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea: A randomized open-label clinical trial. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2009;35(3):251-256.
20. Kim MB, Kim G, Park HJ. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of rosacea. *J Dermatol*. 2011;38(12):1135-1139. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2011.01223.x.

21. Kim G, Del Rosso J. Topical Pimecrolimus 1% Cream in the Treatment of Seborrheic Dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(2):29-35.
22. Tatlican S, Eren C, Oktay B. Experience with repetitive use of pimecrolimus: exploring the effective and safe use in the treatment of relapsing seborrheic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2010;21(2):83-85. DOI: 10.1080/09546630902882055.
23. Khondker L, Wahab MA, Khan SI. Efficacy of topical application of Pimecrolimus cream in the treatment of discoid lupus erythematosus. *Mymensingh Med J.* 2012;21(2):259-264.
24. Lampropoulos CD. Topical calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:95-101.
25. Seirafi H, Farnaghi F, Firooz A et al. Pimecrolimus cream in repigmentation of vitiligo. *Dermatology.* 2007;214(3):253-259.
26. Woo-Haing Shim, Sung-Won Suh, Seung-Wook Jwa. A Pilot Study of 1% Pimecrolimus Cream for the Treatment of Childhood Segmental Vitiligo. *Ann Dermatol.* 2013;25(2):168-172.
27. Gianfaldoni S, Wollina U, Tchernev G et al. Vitiligo in Children: A Review of Conventional Treatments Open Access Maced. *J Med Sci.* 2018;6(1):213-217.
28. Esfandiarpour I, Ekhlasi A, Farajzadeh S et al. The efficacy of pimecrolimus 1% cream plus narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Dermatol Treat.* 2009;20:14-18.
29. Lonsdale-Eccles A, Velangi S. Topical pimecrolimus in the treatment of genital lichen planus: a prospective case series. *Br J Dermatol.* 2005;153(2):390-394.
30. Scheer M, Kawari-Mahmoodi N, Neugebauer J. Pimecrolimus (Elidel) for therapy of lichen ruber mucosae. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2006;10(6):403-407.

Статья поступила 20.11.2018 г., принята к печати 30.01.2019 г.
Рекомендована к публикации Е.С. Феденко

Информационная страница

Львов Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор. Руководитель отдела клинической дерматовенерологии и косметологии Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии ДЗМ.

Дополнительные утверждения

Автор согласен на публикацию представленной работы.

Автор подтверждает, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

CURRENT ASPECTS OF PIMECROLIMUS APPLICATION IN CLINICAL PRACTICE

Lvov A.N.

Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology of Moscow City Health Department; 20, Seleznevskaya str., Moscow, 127473, Russia

Key words: atopic dermatitis, dermatoses, pimecrolimus, clinical practice

Modern aspects of pathogenetic conception of neurogenic inflammation in immune associated dermatoses are presented in the article. On the basis of literature data and own experience important aspects of pimecrolimus application in atopic dermatitis and other dermatoses are reviewed.