

Клиническая эффективность, безопасность и переносимость 0,1% мази такролимуса при лечении атопического дерматита средней и тяжелой степени тяжести

А.В. Самцов, А.В. Сухарев, А.В. Патрушев, О.И. Бондарь

Clinical efficacy, safety and tolerance of 0.1% Tacrolimus ointment in the treatment of atopic dermatitis in the moderate and severe forms

A.V. SAMTSOV, A.V. SUKHAREV, A.V. PATRUSHEV, O.I. BONDAR

об авторах:

А.В. Самцов — д.м.н., проф., зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург
 А.В. Сухарев — д.м.н., проф., заместитель начальника кафедры кожных и венерических болезней ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург
 А.В. Патрушев — к.м.н., старший ординатор клиники кожных и венерических болезней ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург
 О.И. Бондарь — к.м.н., начальник отделения клиники кожных и венерических болезней ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Оценивали клиническую эффективность 0,1% мази Протопик при лечении атопического дерматита в составе комплексной терапии. Применение мази Протопик способствовало высокому суммарному проценту клинического выздоровления и значительного улучшения (86,2%), а также быстрому (на 7-й день) достижению положительного эффекта.

Мазь Протопик обладает высокой эффективностью и хорошей переносимостью при лечении среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита в составе комплексной терапии.

Ключевые слова: **атопический дерматит, такролимус, наружная терапия, исследование.**

Goal: to evaluate the clinical efficacy of 0.1% Protopic ointment in the treatment of atopic dermatitis as a part of a complex therapy.

Materials and methods. The study involved a group of 30 patients of both sexes who were diagnosed with atopic dermatitis in the moderate and severe forms at the age of 17—40, who received the 0.1% Tacrolimus ointment (which was applied on the affection foci) as a part of a complex therapy twice a day. The efficacy and safety of this therapy were evaluated based on the SCORAD, Dermatology Life Quality Index (DLQI), indices of personal and situational anxiety, and subjective patient's feelings.

Results. The application of the Protopic ointment resulted in a high total percentage of clinical recovery and significant improvement (86.2%) as well as fast (on Day 7) achievement of a positive effect.

Conclusion. The Protopic ointment is characterized by high efficacy and good tolerance when used for the treatment of moderate to severe forms of atopic dermatitis as a part of the complex therapy.

Key words: **atopic dermatitis, Tacrolimus, external therapy, study.**

Атопический дерматит (АтД) является одним из наиболее распространенных воспалительных дерматозов.

Заболеваемость среди населения разных стран составляет, как правило, не менее 5—10%, в индустриально развитых государствах около 20%, а у детей АтД уже давно является лидирующей патологией [1—4].

Рост заболеваемости, хроническое рецидивирующее течение, недостаточная эффективность существующих методов лечения и профилактики ставят АтД в ряд наиболее актуальных проблем современной медицины. Увеличение заболеваемости и неблагоприятное течение болезни могут быть связаны с ухудшающейся экологической обстановкой, недостаточной осведомленностью больного и пренебрежением факторами, от которых зависит качество жизни [5, 6].

АтД представляет собой полиэтиологичное заболевание. Важную роль играет наследственная предрасположенность, причем наследование носит полигенный характер с наличием ведущего гена, определяющего поражение кожи, и дополнительных генов. Наряду с этим манифестация заболевания зависит от воздействия средовых факторов, способствующих развитию обострений и хроническому течению заболевания. Восприимчивость к средовым факторам зависит от возраста больного и его конституциональных особенностей (морфофункциональные характеристики желудочно-кишечного тракта, эндокринной, нерв-

ной и иммунной систем). Существенный вклад вносят пищевые и воздушные аллергены [7, 8].

Иммунологическая составляющая патогенеза АтД определяется особенностями генетически запрограммированного иммунного ответа на антиген под воздействием различных провоцирующих факторов. Длительная экспозиция антигена, стимуляция Th2-клеток, продукция аллергенспецифических IgE-антител, дегрануляция тучных клеток, эозинофильная инфильтрация и воспаление, усиливаемые повреждением кератиноцитов вследствие расчесов, приводят к хроническому воспалению в коже, которое играет важнейшую роль в патогенезе кожной гиперреактивности [9].

При АтД наиболее часто поражаются лицо и сгибательные поверхности конечностей, высыпания характеризуются эритемой, везикулами, экссудацией, папулами, лихенификацией, эскориациями, а также сопровождаются зудом различной степени интенсивности. Перечисленные симптомы могут оказывать значительное влияние на качество жизни больного, вызывать нарушение сна вследствие зуда и трудности в социальной сфере, обусловленные наличием видимых высыпаний на открытых участках кожного покрова [10, 11].

Классификация АтД, наиболее удобная для практического применения и формулировки диагноза, представлена в табл. 1 (Кубанова А.А., 2006), критерии оценки степени тяжести течения дерматоза — в табл. 2.

ТАБЛИЦА 1

Классификация АтД

Фаза заболевания	Клиническая форма	Стадия заболевания	Распространенность процесса
Младенческая (0—2 года)	Экссудативная	<ul style="list-style-type: none"> Обострение Ремиссия (неполная, полная) Клиническое выздоровление 	<ul style="list-style-type: none"> Ограниченный (до 10% поверхности тела) Распространенный (10—50% поверхности тела) Диффузный (более 50% поверхности тела)
Детская (2—12 лет)	Эритематозно-сквамозная Эритематозно-сквамозная с лихенификацией		
Подростковая (12—18 лет) и взрослая	Лихеноидная Пруригоподобная (пруригинозная)		

ТАБЛИЦА 2

Критерии определения тяжести течения АтД

Показатель	Степень тяжести АтД		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
Частота рецидивов в год	1—2	3—4	Более 5
Продолжительность ремиссии, мес.	8—10	2—3	1—1,5
Площадь поражения кожи, %	Менее 10	10—50	Более 50
Индекс SCORAD, баллы	0—30	30—60	60—103

В настоящее время разработано огромное количество разнообразных схем наружного и системного лечения, в которых получили широкое применение кортикостероиды, антигистаминные и десенсибилизирующие препараты, увлажняющие и смягчающие средства, физиопроцедуры и др., обеспечивающие стабильный лечебный эффект, но далеко не всегда дающие снижение частоты обострений. При этом уделяется недостаточное внимание поддержанию нормальной функции кожного барьера и профилактике дальнейших обострений. Особую терапевтическую проблему представляют больные АтД, у которых заболевание приобретает упорный, затяжной характер в силу индивидуальных особенностей организма либо по причине неадекватно подобранной терапии [12, 13]. Разработка и внедрение новых высокоэффективных и безопасных в применении методов лечения АтД является важнейшей и всегда актуальной задачей для современного практикующего врача.

С этой точки зрения особый интерес представляет препарат из группы ингибиторов кальциневрина, оказывающих избирательное иммуносупрессивное действие, под названием такролимус (Протопик®, Астеллас Фарма Юроп Б.В.), относящийся к классу противовоспалительных нестероидных средств и предназначенный для наружной терапии АтД (средней тяжести и тяжелого). Препарат выпускается в форме мази 0,03% концентрации для применения у детей с 2 лет и у взрослых, а также в 0,1% концентрации только для взрослых.

Впервые такролимус был синтезирован в Японии (в 80-е годы XX века) из почвенных бактерий *Streptomyces tsukubaensis*, имеет макролидную структуру, подобную циклоспоринолу А. Огромным преимуществом данного вещества является возможность его применения местно при воспалительных заболеваниях кожи, так как всасывание препарата в системный кровоток при местном применении является минимальным. Избирательное действие такролимуса в коже основано на ингибировании фосфатазной активности кальциневрина, торможении транскрипции генов и связанной с ними продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкины-2, 4, 5, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и др.). Помимо этого под влиянием такролимуса происходит ингибирование высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток, базофилов и эозинофилов, а также снижение экспрессии FcεRI (высокоаффинный поверхностный рецептор для иммуноглобулина E) на клетках Лангерганса, что ведет к снижению их активности и презентирования антигена Т-лимфоцитам [14, 15].

Основными преимуществами наружных ингибиторов кальциневрина вообще в сравнении со стандартными методами лечения, в частности с наружными стероидами, является низкая частота развития побочных эффектов и, как следствие, возможность их длительного применения. Мазь, содержащая такролимус,

не влияет на синтез коллагена и таким образом не вызывает атрофии кожи [16, 17].

Положительные свойства такролимуса были оценены в многочисленных всемирных клинических исследованиях с участием взрослых и детей от 2 лет. Препарат показал свою эффективность в сравнении как с плацебо, так и со стандартной наружной терапией (глюкокортикостероиды, увлажняющие средства) [18—23]. При этом отмечалось, что эффективность Протопика эквивалентна сильным ТГКС (III класс по Европейской классификации) и значительно превосходит эффективность ТГКС слабого и умеренного класса активности, а также другого представителя класса ингибиторов кальциневрина, крема пимекролимуса. Установлено отсутствие влияния такролимуса на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Препарат не подвергается метаболизму и не накапливается в коже даже при длительном применении, а также не влияет на содержание керамидов в роговом слое эпидермиса [24]. К настоящему времени уже более 20 млн больных во всем мире использовали мазь такролимуса для профилактики и лечения обострений АтД различной степени тяжести [25].

На кафедре кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова было проведено собственное наблюдательное исследование по оценке клинической эффективности и переносимости препарата Протопик в форме мази у больных АтД средней и тяжелой степени тяжести.

Цели исследования: Основная — оценить клиническую эффективность 0,1% мази Протопик при лечении АтД в составе комплексной терапии; дополнительная — оценить безопасность и переносимость мази Протопик у больных АтД.

Материал и методы

В исследование включены пациенты в возрасте от 17 до 65 лет с обострением АтД средней и тяжелой степени тяжести, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Не включались в исследование женщины в период беременности и кормления грудью, а также пациенты, применявшие наружно глюкокортикостероидные препараты в течение 14 дней до даты включения в исследование.

Исследование проводилось в соответствии с открытым проспективным дизайном. Все больные, участвовавшие в первоначальном визите и соответствующие критериям включения, распределялись в одну группу. Длительность исследования составляла 4 нед. (скрининг и визит 1 могли совпадать).

Контрольные осмотры проводились: в начале исследования (визит 1); через 1, 2, 3 и 4 нед. терапии (визиты 2, 3, 4, 5).

Методы исследования пациентов включали:

- сбор медицинского анамнеза;
- комплексную клиническую оценку симптомов заболевания;

- определение индекса SCORAD (тяжесть течения АтД) и ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни);
- определение показателей личностной (ЛТ) и ситуационной (СТ) тревожности с помощью опросника Ч.Д. Спилбергера, адаптированного Ю.Л. Ханиным [26]. Данные показатели психологического состояния использовались в качестве дополнительного критерия оценки эффективности комплексного лечения;
- итоговую оценку эффективности и переносимости препарата (врачом);
- регистрацию нежелательных явлений;
- анализ мнения больных об эффективности и безопасности препарата.

Итоговая оценка эффективности и переносимости препарата выносилась на завершающем визите 5 (на 28-й день терапии) и включала следующие градации: клиническое выздоровление, значительное улучшение, улучшение, незначительное улучшение, без эффекта, ухудшение. Оценка эффективности проводилась по динамике клинической картины, показателей индекса SCORAD, ДИКЖ, ЛТ и СТ, субъективным ощущениям пациента. Кроме этого учитывалось мнение больных об эффективности и удобстве применения препарата.

Нежелательные явления классифицировались по следующей условной шкале: 1 балл — побочный эффект, требующий отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий; 2 балла — нежелательный побочный эффект, оказывающий значительное отрицательное влияние на состояние больного, требующий отмены препарата; 3 балла — побочные эффекты, оказывающие влияние на состояние пациента, не требующие отмены препарата; 4 балла — незначительные побочные эффекты, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата; 5 баллов — отсутствие побочных эффектов.

В исследовании участвовали 30 пациентов (амбулаторные и стационарные) обоих полов по 15 мужчин и женщин с установленным диагнозом АтД. Возраст больных колебался от 17 до 40 лет. Все больные сформировали одну группу, получавшую комплексную терапию (общее и наружное лечение). Завершили исследование 29 человек (одна пациентка была исключена в связи с развитием нежелательного явления).

Общая терапия включала антигистаминные, десенсибилизирующие, седативные препараты (по показаниям), средства, нормализующие микрофлору кишечника (по показаниям), витамины (по показаниям). Наружная терапия проводилась 0,1% мазью Протопик, которая наносилась 2 раза в день на очаги поражения (с захватом здоровой кожи) в течение всего периода исследования. Также пациентам были рекомендованы

гипоаллергенная диета и ограничение контакта с аллергенами.

Результаты

При обследовании больных АтД кожные проявления заболевания соответствовали клинической картине данного дерматоза и характеризовались очагами поражения с преимущественной локализацией на коже лица, шеи, сгибательных поверхностей конечностей. Диагноз АтД устанавливался на основании клинических диагностических критериев по J. Hanifin и G. Rajka (1980 г.).

У 20 (66,7%) больных заболевание впервые проявилось в раннем детстве («детская экзема» или «диатез» в анамнезе), у 8 (26,7%) — в возрасте старше 10 лет, у 2 (6,6%) — в возрасте старше 25 лет. Аллергические заболевания у близких кровных родственников отмечались у 24 (80,0%) больных. 16 (53,3%) обследованных указывали на сезонные обострения в осенне-весенний период, 10 (33,3%) испытывали ухудшение в зимний период, у 4 (13,4%) течение заболевания носило непрерывно-рецидивирующий характер.

Факторами, способствующими возникновению рецидивов АтД, были: стресс — у 18 (60,0%), нарушения в диете — у 6 (20,0%), ОРВИ и ангины — у 4 (13,4%), сезонные изменения погоды — у 2 (6,6%) больных.

По площади поражения кожного покрова больные АтД распределились следующим образом:

- с ограниченной площадью поражения до 10% — 2 (6,7%);
- с площадью поражения от 10 до 20% — у 19 (63,3%);
- с площадью поражения более 20% — 9 (30,0%).

По тяжести течения заболевания больные АтД распределились следующим образом:

- легкая степень тяжести (индекс SCORAD 0—30 баллов) — 0 больных;
- средняя степень тяжести (индекс SCORAD 30—60 баллов; среднее значение ($M \pm s$) $52,5 \pm 5,46$) — 20 (66,7%);
- тяжелое течение (индекс SCORAD более 60 баллов; среднее значение ($M \pm s$) $65,5 \pm 5,43$) — 10 (33,3%).

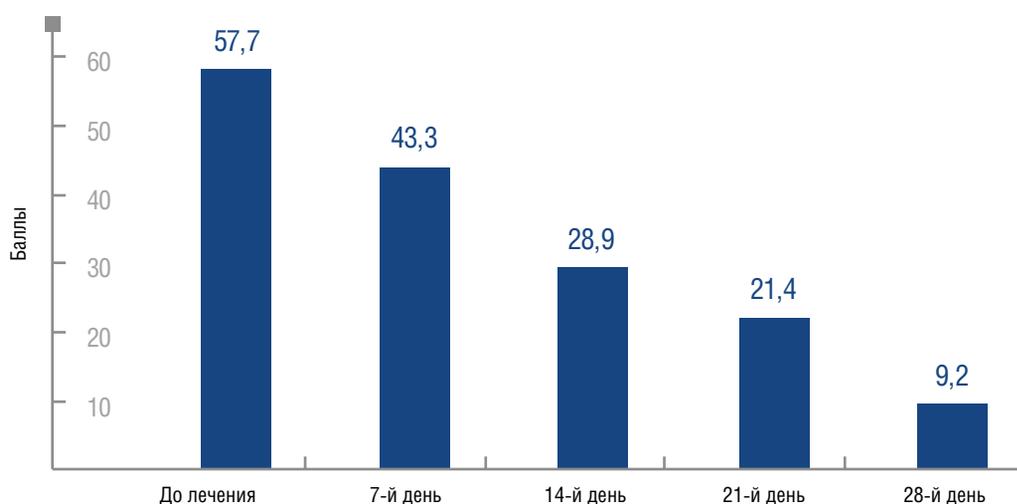
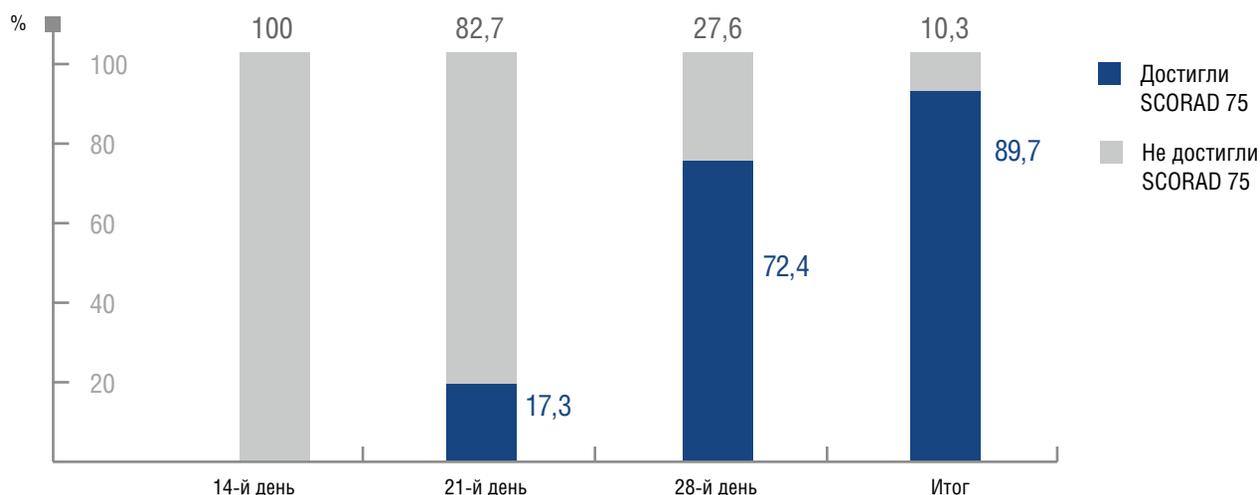
На фоне лечения отмечалась положительная динамика показателей индекса SCORAD (табл. 3, рис. 1), ДИКЖ, ЛТ и СТ (см. табл. 3). Статистически значимые различия по индексу тяжести течения АтД (группа до лечения и на этапах лечения) получены уже на 7-й день терапии ($p < 0,05$), достигая максимальных значений на 28-й день ($p < 0,001$). ДИКЖ к концу лечения снизился почти в 3 раза ($p < 0,001$), что свидетельствует об улучшении качества жизни пациентов.

Анализируя полученные результаты по значению тревожности до лечения, можно говорить о повышенном исходном уровне как СТ, так и ЛТ (сред-

ТАБЛИЦА 3
Динамика индекса SCORAD, ДИКЖ, ЛТ и СТ в процессе лечения ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	Срок лечения			
		7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Индекс SCORAD	57,7 ± 1,59	43,3 ± 1,32*	28,9 ± 1,28**	21,4 ± 1,19**	9,2 ± 1,82 [#]
ДИКЖ	19,7 ± 0,96	—	13,9 ± 0,85*	—	6,9 ± 0,87 [#]
ЛТ	44,3 ± 2,21	—	43,5 ± 2,07	—	41,9 ± 2,13
СТ	51,5 ± 2,02	—	43,1 ± 1,63*	—	37,7 ± 1,54**

Примечание. Значимое различие между связанными группами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; [#] — $p < 0,001$.


Рис. 1. Средние значения индекса SCORAD до начала лечения и в процессе терапии

Рис. 2. Количество пациентов, достигших (не достигших) показателя SCORAD 75 в ходе лечения, а также итоговые значения за все исследование

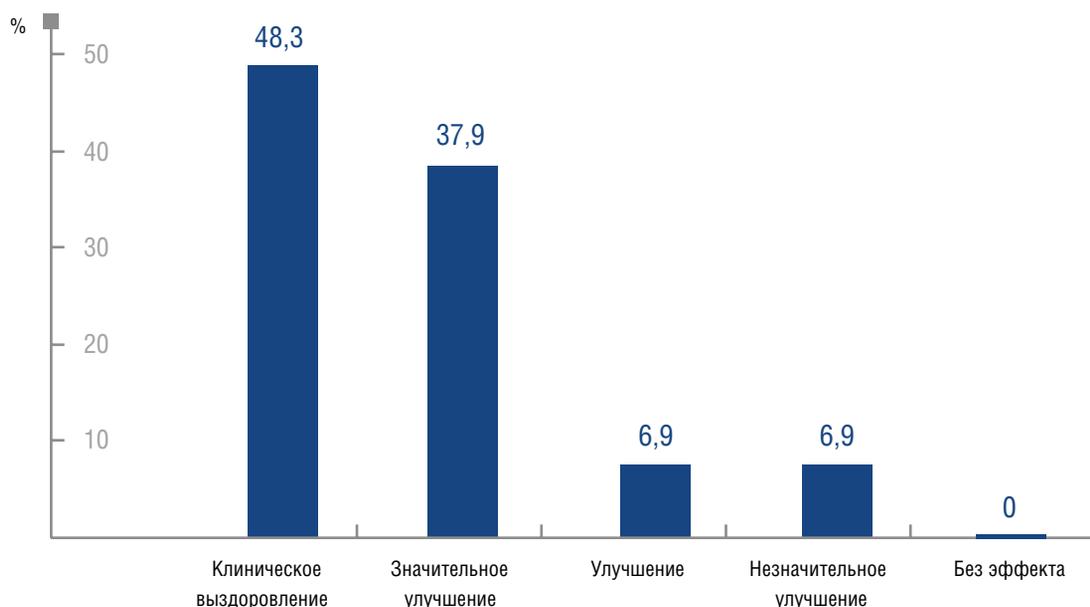


Рис. 3. Эффективность препарата Протопик при комплексном лечении АД на 28-й день лечения (в % от всего количества больных для каждого показателя, $n = 29$)

ние значения 51,5 и 44,3 балла соответственно). Умеренный уровень (30—45 баллов) был характерен для ЛТ, высокий уровень (выше 45 баллов) для СТ. При этом получены значимые различия по показателю СТ в процессе терапии ($p < 0,05$ на 14-й день и $p < 0,001$ на 28-й день). Данный факт говорит о нормализации психологического состояния больных, а именно об уменьшении напряжения, беспокойства, озабоченности и нервозности в данной конкретной обстановке. По показателю ЛТ статистически значимых различий не получено. Это подтверждает то, что ЛТ относится к устойчивой индивидуальной характеристике, мало изменяемой под воздействием терапии.

Данные, представленные на рис. 1, свидетельствуют о достаточно выраженном и быстром снижении показателей индекса SCORAD на фоне комплексного лечения, что отражает выраженную положительную динамику на фоне терапии. К 14-му дню значение индекса тяжести течения АД уменьшилось в 2 раза, а на 28-й день снизилось более чем в 5 раз.

Эти факты подтверждаются достижением 89,7% пациентов показателя SCORAD 75 (снижение индекса SCORAD более чем на 75% от исходных показателей) (рис. 2).

Необходимо отметить, что всем пациентам, закончившим исследование и достигшим снижения индекса SCORAD более чем на 75%, было рекомендовано проведение противорецидивной терапии 2 раза в неделю в виде монотерапии мазью Протопик.

После окончания 28-дневного курса лечения проводилась итоговая оценка эффективности и переносимости препарата. У 14 (48,3%) пациентов высыпания

полностью разрешились (за исключением вторичных пятен, незначительной сухости кожи). У 11 (37,9%) пациентов определялось значительное улучшение. Улучшение и незначительное улучшение констатировано у 4 (по 6,9%) человек. Случаев без эффекта и ухудшения не было (рис. 3).

За все время проведения исследования зарегистрировано 2 случая нежелательных явлений. Первый случай — выраженное жжение кожи после нанесения препарата (оценка по шкале нежелательных явлений 2 балла, препарат отменен). Второй случай — остиофолликулит на коже лица через 3 недели применения препарата (оценка по шкале нежелательных явлений 3 балла, препарат не отменен, состояние купировано нанесением антибактериальной мази). Учитывая небольшую выборку пациентов (30 человек), процент нежелательных явлений составил 6,7, безопасность оценена как высокая.

Переносимость и косметическая приемлемость оценивалась как отличная 22 (75,9%) пациентами, как хорошая 5 (17,2%) пациентами и как удовлетворительная 2 (6,9%) пациентами. При этом 13 (44,8%) больных жаловались на чувство жжения после нанесения мази в течение первых трех дней терапии, которое проходило самостоятельно.

Заключение

Результаты проведенного клинического исследования препарата Протопик в форме мази показали, что данное наружное средство может достаточно эффективно применяться в составе комплексной терапии АД средней и тяжелой степени тяжести, о чем свидетельствует высокий суммарный процент клини-

ческого выздоровления и значительного улучшения (86,2%), а также быстрое (на 7-й день) достижение положительного эффекта.

Таким образом, наш опыт лечения мазью Протопик говорит о том, что это препарат высокой степени эффективности и безопасности для лечения АД (сред-

ней тяжести и тяжелого). Мазь Протопик может быть рекомендована для широкого применения не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях с учетом ее эффективности, безопасности, возможности противорецидивного лечения и применения на область лица, шеи и кожных складок. ■

Литература

1. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кохан М.М. Атопический дерматит. Типы течения, принципы терапии. Екатеринбург: Изд-во Уральского ун-та, 2000; 266.
2. Leung D.Y., Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361: 151—60.
3. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / под ред. А.Д. Кацамбаса, Т.М. Лотти. М.: МЕДпресс-информ 2008; 736.
4. Горланов И.А., Заславский Д.В., Миляевская И.Р. и др. Детская дерматовенерология: учебник для медицинских вузов. М.: Издательский центр «Академия», 2012; 351.
5. Paller A.S., Eichenfield L.F., Kirsner R.S. et al. Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized atopic dermatitis: a new paradigm for use. *Pediatrics* 2008; 122 (6): 1210—8.
6. Кочергин Н.Г. Атопический дерматит, чувствительные участки кожи и выбор наружной терапии. *Вестн. дерматол. и венерол.*, 2009; (4): 80—85.
7. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем / под ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисинной. М.: Литтерра, 2005; 882.
8. Sehgal V.N., Srivastava G., Dogra S. Atopic dermatitis: current options and treatment plan. *Skinmed* 2010; 8 (6): 335—44.
9. Дерматовенерология. Национальное руководство / под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа 2011; 1024.
10. Саликова Т.И., Максимов В.Н., Максимова Ю.В. и др. Мутации в гене филаггрина как предрасполагающий фактор развития атопического дерматита. *Клин. дерматол. и венерол.*, 2010; (3): 4.
11. Самцов А.В., Барбинов В.В. Дерматовенерология: учебник для медицинских вузов. СПб: СпецЛит, 2008; 352.
12. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику. Атлас-справочник. Второе русское издание. Пер. с англ. М.: Практика, 2007; 1248.
13. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кохан М.М. Атопический дерматит. Типы течения, принципы терапии. Екатеринбург: Изд-во Уральского ун-та, 2000; 266.
14. Nghiem P., Person G., Langley R. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 228—241.
15. Ellis C.N., Drake L.A., Paller A.S. et al. Cost-effectiveness analysis of tacrolimus ointment versus high-potency topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 553—63.
16. Paller A.S., Eichenfield L.F., Kirsner R.S. et al. Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized atopic dermatitis: a new paradigm for use. *Pediatrics* 2008; 122 (6): 210—8.
17. Hultsch T., Kapp A., Spergel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology* 2005; 211: 174—87.
18. Ruzicka T., Bieber T., Schopf E. et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 816—21.
19. Hanifin J.M., Ling M.R., Langley R., et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adults patients: Part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 28—38.
20. Paller A.S., Eichenfield L.F., Leung D.Y.M. et al. A 12 week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 47—57.
21. Reitamo S., Harper J., Bos J. et al. Therapeutics 0,03% tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled trial. *Br J Dermatol* 2004; 150: 554—62.
22. Arkwright P., Gillespie M., Ewing C. et al. Blind-ed side-to-side comparison of topical corticosteroid and tacrolimus ointment in children with moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 145—7.
23. Kim K.H., Kono T. Overview of efficacy and safety of tacrolimus ointment in patients with atopic dermatitis in Asia and other areas. *Int J Dermatol* 2011; 50(9): 1153—61.
24. Paslin D., Wertz P. A study to determine the effect of tacrolimus on ceramide levels in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2006; 45: 352—6.
25. Nakagawa H. Comparison of the efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment with topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis: review of randomised, double-blind clinical studies conducted in Japan. *Clin Drug Investig* 2006; 26: 235—46.
26. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной тревожности Ч.Д. Спилбергера. Л.: ЛНИ ИФК 1976; 18.