Topical Calcineurin Inhibitors in Atopic Dermatitis

Srisupalak Singalavanija MD.

ABSTRACT:

SINGALAVANIJA S. TOPICAL CALCINEURIN INHIBITORS IN ATOPIC DERMATITIS. THAI J DERMATOL 2003; 19: 175-183.

DERMATOLOGY DIVISION, QUEEN SIRIKIT NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH, BANGKOK, THAILAND.

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common chronic skin diseases in children. Topical corticosteroid is effective for short term therapy. However, there are local and systemic side effects of long term use of topical corticosteroids. Currently, two topical calcineurin inhibitors, Tacrolimus (FK506) and pimecrolimus (SDZ ASM 981) are new, safe and effective therapy for long term treatment of atopic dermatits in childern and adults. Mechanism of the drugs is to block calcineurin and thereby suppress inflammatory T cells responses. Several clinical trials have shown the efficacy and safety of both drugs for treatment of atopic dermatitis. Tacrolimus has been recommended for moderate to severe AD>2 years to adults. Pimecrolimus has been used for mild to moderate AD infants from 3 months to adults. The side effects of both drugs are transient burning and itching sensation. There is no side effect such as skin atrophy. So far, long term use of topical calicineurin inhibitors has shown no increased incidence of skin infections, systemic absorption nor systemic immunosuppression.

Conclusion: Topical calcineurin inhibitors are alternative treatment for atopic dermatitis in children and adults.

Key words: atopic dermatitis, calcineurin inhibitors

บทคัดย่อ:

ศรีสุภลักษณ์ สิงคาลวณิช การรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังด้วยยาทา CALCINEURIN INHIBITORS. วารสารโรคผิวหนัง 2546; 19: 175-183.

งานโรคผิวหนัง สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

โรคภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) เป็นโรคผิวหนังอักเสบเรื้อรังที่พบบ่อยในเด็ก สาเหตุของโรคยังไม่ทราบแน่นอน แต่พบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องได้แก่ กรรมพันธุ์สิ่งแวดล้อมรวมถึงความผิดปกติทางอิมมูน ยาสตีรอยด์ชนิดทาเป็นยาหลักในการรักษา atopic dermatitis ในระยะสั้นแต่การให้ยาในระยะยาวโดยเฉพาะในเด็กหรือการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงเฉพาะที่รวมทั้งผลข้างเคียงทั่วร่างกาย ปัจจุบัน topical calcineurin inhibitors ได้แก่ Tacrolimus (FK 506) และ Pimecrolimus (SDZ ASM 981) เป็นยาทาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง calcineurin ทำให้การหลั่ง mediators ของ T cell ลดลง ซึ่งจากการศึกษาในต่างประเทศพบว่ายาในกลุ่มนี้ใช้รักษา atopic dermatitis ได้ผลในเด็กและผู้ใหญ่ทั้งระยะสั้นและระยะยาวและมีความปลอดภัยสูง โดยยา tacrolimus ได้ผลดีในเด็กและผู้ใหญ่ทั้งระยะสั้นและระยะยาวและมีความปลอดภัยสูง โดยยา tacrolimus ได้ผลดีในผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 2 ปี ที่มีอาการรุนแรงปานกลางถึงมาก และยา pimecrolimus ได้ผลดีในอายุตั้งแต่ 3 เดือน ที่มีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ผลข้างเคียงของยาทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่ อาการแสบคันบริเวณที่ทาซึ่งเป็นชั่วคราวและพบในสัปดาห์แรก ไม่ทำให้ผิวหนังบาง (atrophy) ผลข้างเคียงระยะยาว ไม่พบการกดระบบอิมมูน การดูดซึมของยาเข้าสู่เส้นเลือดน้อยและไม่เพิ่มอัตราการติดเชื้อที่ผิวหนัง

สรุป ยา topical calcineurin inhibitors เป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังในระยะยาว

คำสำคัญ: โรคภูมิแพ้ผิวหนัง , ยาทา calcineurin inhibitors

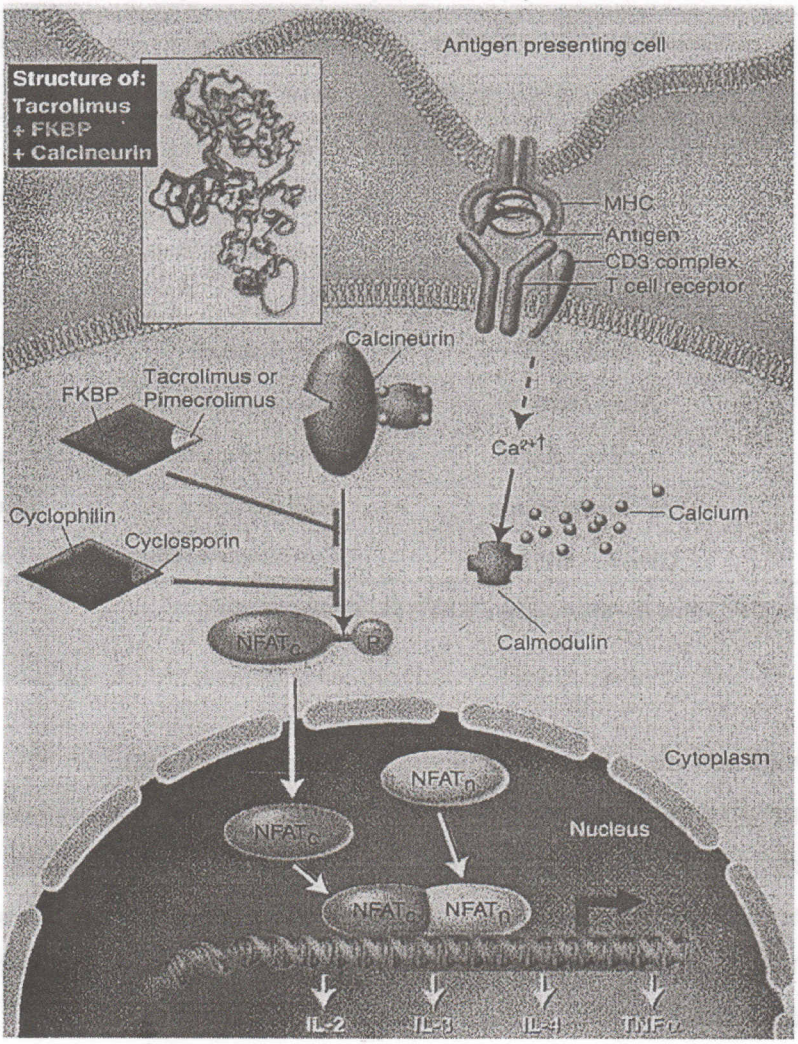
Atopic dermatitis (AD)หรือโรคภูมิแพ้ผิวหนัง เป็นโรคผิวหนังอักเสบเรื้อรังที่พบบ่อยในเด็ก ปัจจุบันพบอุบัติการณ์ร้อยละ 10-20 ซึ่งสูงขึ้นชัดเจนในทั่วโลก [1-2] สำหรับประเทศไทยจากการศึกษา ISSAC studyพบอุบัติการณ์ร้อยละ 9-16 ของประชากรเด็ก [3] โรคนี้เริ่มมีอาการตั้งแต่วัยทารกและอาจจะดำเนินถึงระยะผู้ใหญ่ โดยร้อยละ 50 จะมีอาการก่อนอายุ 1 ปี การดำเนินของโรคจะเป็น ๆ หาย ๆ และส่วนใหญ่ของผู้ป่วยจะมีประวัติโรคภูมิแพ้อื่น ๆ เช่นหอบหืด, โรคแพ้อากาศในครอบครัวหรือในตัวผู้ป่วย โรคนี้มีอาการคันมากซึ่งจะมีผลต่อเด็กหลายด้าน ทั้งการนอน การดำเนินชีวิต การเรียน ผลต่อจิตใจของผู้ป่วยรวมถึงครอบครัวและสังคม[4]

สาเหตุของโรค ยังไม่ทราบแน่นอน แต่พบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องได้แก่ กรรมพันธุ์ สิ่งแวดล้อม รวมถึงความผิดปกติทางอิมมูน[5]

การรักษา atopic dermatitis โดยทั่วไปประกอบด้วยการใช้ยาทาให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวหนัง การหลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้นต่าง ๆ เช่น อาหารบางชนิด, ไข่, นม ฯลฯ การลดอาการคันโดยการให้ยาต้านฮิสตามีนรับประทาน รวมถึงการรักษาโรคติดเชื้อแทรกซ้อน[6-7]

ยาสตีรอยด์ชนิดทาเป็นยาหลักในการรักษา atopic dermatitis มานานกว่า40 ปี ยานี้ใช้ได้ผลดีในการรักษา atopic dermatitis ระยะสั้น แต่การให้ยาในระยะยาว โดยเฉพาะในเด็กหรือใช้ยาที่ไม่เหมาะสม อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงเฉพาะที่ เช่น ผิวบาง, telangiectasia, hypopigmentation, steroid acne ฯลฯ รวมทั้งผลข้างเคียงทั่วร่างกาย ได้แก่ การกดการทำงาน hypothalamic pituitary adrenal axis, cushing's syndrome, growth retardation [8] นอกจากนี้การให้ยาสตีรอยด์ทารอบตาอาจทำให้เกิด glaucoma ได้

ปัจจุบันการเข้าใจถึงพยาธิสภาพการเกิดโรค นำมาสู่การรักษาในแนวใหม่ คือการใช้ topical calcineurin inhibitors ได้แก่ Tacrolismus (FK 506) และ Pimecrolismus(SDZ ASM) ซึ่งเป็นยาทาและนำมาใช้ในการรักษา atopic dermatitis ได้ผลดี บทความนี้จะรวบรวมแนวทางการใช้ยาทาทั้ง 2 ตัวนี้



ภาพที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของ topical calcineurin inhibitors

New topical calcineurin inhibitors

ยาในกลุ่มนี้เป็น calcineurin inhibitors ในกลุ่ม macrolide immunosuppressants เช่น เดียวกับ cyclosporin ซึ่งใช้ในการป้องกัน graft rejection ในการปลูกถ่ายอวัยวะ เนื่องจาก cyclosporin มีขนาดโมเลกุลใหญ่ (1203 dalton) ไม่สามารถซึมผ่านผิวหนังได้ จึงมีผู้นำ tacrolimus และ pimecrolimus ซึ่งมีขนาดโมเลกุลเล็กกว่าคือ 804 dalton และ 809 dalton ตามลำดับ ทำให้สามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดี ยานี้ออกฤทธิ์แตกต่างจากยาสตีรอยด์ทา คือยับยั้งการหลั่ง inflammatory cytokines transcription ต่อ activate cells โดยยับยั้งการสร้าง calcineurin ทำให้การหลั่ง mediators ของ T cell ลดลง[9-10] (ภาพที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อแตกต่างระหว่าง Tacrolimus และ Pimecrolimus,Cyclosporine และ Hydrocortisone [9]

	Tacrolimus (MW = 804 Da) Pimecrolimus (MW = 809 Da)	**Cyclosporine A (MW = 1203 Da)**	**Hydrocortisone (MW = 362 Da)**
Skin Penetration	Yes	No	Yes
Skin Atrophy	No	No	Yes(inhibits collagen synthesis)
Effect	Inhibits IL–2, -3, -4,-5, GMCSF, TNF-alpha	Same as tacrolimus	Inhibits IL–1,-2, -6, IFN-alpha, TNF-alpha
Target	Calcineurin	Calcineurin	Glucocorticoid receptor
Mechanism	Binds FKBP & complex inhibits calcineurin & thus cytokine expression	Binds cyclophilin & complex inhibits calcineurin & thus cytokine expression	Binds GC receptor,complex acts as transcription factor blocking cytokine and collagen expression

MW=molecular weight Da=Dalton IL=interleukine FKBP= FK binding protein
GC=glucocorticoid

ยานี้มีข้อดีกว่ายาทาสตีรอยด์ คือ สามารถใช้ได้ผลดีกับทุกตำแหน่งของร่างกายโดยเฉพาะใบหน้าและยานี้สามารถใช้ได้ในระยะยาว โดยไม่มีผลข้างเคียงต่อผิวหนังบริเวณที่ทาและต่อร่างกายส่วนอื่นๆ

ข้อแตกต่างระหว่าง tacrolimus และ pimecrolimus , cyclosporine และ hydrocortisone ดังตารางที่ 1 [9]

Tacrolimus (FK 506)

เป็นยา topical immunomodulator ตัวแรก พบโดย Fugisawa ในปี 1984[9] ยานี้เป็น macrolide สร้างจากแบคทีเรีย *Streptomyces tsukabanensis* ปัจจุบันยังกำลังจดทะเบียนเพื่อจำหน่ายในประเทศไทย

Tacrolimus กับการรักษา atopic dermatitis

ได้มีการนำยานี้มาใช้ในการรักษา atopic dermatitis มากกว่า 13,000 คน โดยได้ผลดีและปลอดภัยทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ [9-15] เช่นการศึกษา multicenter double blind-vehicle controlled ในผู้ใหญ่ที่เป็น atopic dermatitis ชนิดปานกลางถึงรุนแรง จำนวน 215 รายในยุโรป โดยใช้ความเข้มข้นของยาที่แตกต่างกัน คือ 0.3%, 0.1%, 0.03% เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น 70%, 81%, 58%ตามลำดับ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ซึ่งดีขึ้นเพียง 9% [13] นอกจากนี้มีการศึกษาของ Paller และคณะถึงประสิทธิภาพของ tacrolimusในเด็กที่เป็น atopic dermatitis อายุ 2–15 ปี ที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง จำนวน 351 คน โดยใช้ tacrolimus ointment 0.03% และ 0.1%เทียบกับยาหลอก พบว่าในกลุ่มที่ได้ยา tacrolimus ointment 0.03% และ 0.1%ได้ผลดีขึ้นร้อยละ 72 และ78 ตามลำดับเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ที่มีอาการดีขึ้นเพียงร้อยละ 27[14] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบ tacrolimus กับการใช้ยาทาสตีรอยด์ พบว่า 0.1% tacrolimus ointment มีประสิทธิภาพเท่ากับ mid-strength topical steroid (betamethasone valerate) [9,15] ในเด็กมีการเปรียบเทียบ tacrolimus กับ low potency hydrocortisone acetate ointment 0.1% โดยเปรียบเทียบในเด็กอายุ 2 – 15 ปี ซึ่งเป็น atopic dermatitis ชนิดปานกลางถึงรุนแรง ผลการศึกษาพบว่า tacrolimus 0.1% ได้ผลดีกว่า hydrocortisone acetate [15] อย่างไรก็ตามองค์การอาหารและยาของประเทศอเมริกา (Food and Drug Administration) รับรองให้ใช้เฉพาะ 0.03% tacrolimus ointment เท่านั้นในการรักษาเด็กที่เป็น atopic dermatitis

ผลข้างเคียงเฉพาะที่ ได้แก่ อาการคันและปวดบริเวณที่ทายาในผู้ใหญ่พบร้อยละ 48 ในกลุ่ม 0.03% tacrolimus และร้อยละ 58 สำหรับ 0.1%tacrolimus ในเด็กพบอาการแสบร้อยละ 36 แต่เมื่อทายาต่อไป อาการคันและปวดจะลดลง[16] ผลข้างเคียงระยะยาว ไม่พบการกดระบบอิมมูน การดูดซึมของยาเข้าสู่เส้นเลือดน้อย และสัมพันธ์กับขนาดของยา และไม่เพิ่มอัตราการติดเชื้อที่ผิวหนัง[16]

Pimecrolimus (ASM 981)

เป็น macrolactam ซึ่งสร้างจาก ascomycin กลไกการออกฤทธิ์เฉพาะต่อ T cell และ mast cells ยาจะจับกับ macrophilin 12 และยับยั้ง calcineurin ผลทำให้มีการยับยั้งการหลั่ง mediators ได้แก่ IL – 2, IL – 3, IL – 4, IL – 8, IL – 10, INF และ TNF– alpha ยานี้ไม่มีผลต่อ monocytes, fibroblasts, keratinocytes และ Langerhan cells และไม่มีผลต่อการสร้าง collagen จึงไม่ทำให้ผิวหนังบาง ยานี้มีฤทธิ์กดระบบภูมิต้านทานของร่างกายน้อยกว่า tacrolimus และ cyclosporine [9-12]ปัจจุบันยานี้มีจำหน่ายในประเทศไทย

Pimecrolimus กับการรักษา atopic dermatitis

ได้มีการศึกษาผลของยา 1% pimecrolimus cream ในการรักษา atopic dermatitis ที่มีความรุนแรงน้อยหรือปานกลางในทารก, เด็กและผู้ใหญ่ [17-21] ตัวอย่างเช่น การศึกษาผลระยะสั้นในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยวิธี double–blind, open-label, vehicle-controlled ในเด็กอายุ 2 ปี ถึง 17 ปีที่เป็น atopic dermatitis ชนิดรุนแรงน้อยถึงปานกลาง จำนวน 403 คน พบว่า pimecrolimus สามารถลดอาการคันได้ภายใน 7 วันหลังทายาและสามารถลด Eczema Area Severity Index (EASI), ลด Investigator Global Assessment (IGA) และ pruritic score ได้ดีกว่ายาหลอก ($P<0.001$)[17]

การศึกษาถึงผลระยะยาวของ pimecrolimus พบว่า ยาสามารถป้องกันการกำเริบของผื่นในผู้ป่วย atopic dermatitis ได้[19-20] โดยมีการศึกษา double-blind ในผู้ป่วยเด็ก 713 คนที่เป็น atopic dermatitis แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้ pimecrolimus และกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ conventional treatment โดยทั้ง 2กลุ่มจะได้รับยาทาให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวหนัง (emollient) สำหรับผื่นแห้ง ถ้าเริ่มมีอาการกำเริบของผื่น กลุ่มที่ได้ pimecrolimus จะได้รับยา pimecrolimus ทาและกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ conventional treatment จะได้รับยาหลอกทา ทั้งสองกลุ่มจะได้ยาทาสตีรอยด์เมื่อผื่นกำเริบมากขึ้น ผลการศึกษา หลังจากการทายา 6 เดือน พบว่า ร้อยละ 61 ของกลุ่มที่ได้รับยา pimecrolimus ไม่มีอาการกำเริบของผื่นเทียบกับร้อยละ 34 ในกลุ่ม conventional treatment ($P<0.001$) ซึ่งเมื่อศึกษาเป็นระยะเวลานาน 1 ปี พบว่าร้อยละ 51ในกลุ่ม pimecrolimus ไม่มีอาการกำเริบของผื่นเทียบกับร้อยละ 28 ในกลุ่ม conventional treatment ($P<0.001$) ซึ่งทำให้การใช้ยาทาสตีรอยด์ลดลง[20] นอกจากนี้การศึกษาในเด็กทารก ยังพบว่าร้อยละ 64 ในกลุ่มที่ได้รับ pimecrolimus ไม่จำเป็นต้องใช้ยาทาสตีรอยด์ เมื่อเทียบกับร้อยละ 35 ในกลุ่มconventional treatment ที่ไม่ต้องใช้ยาทาสตีรอยด์ จึงมีการนำ pimecrolimus มาใช้ในการรักษา atopic dermatitisที่เริ่มมีอาการ flare เพื่อลดการใช้ยาทาสตีรอยด์ แต่ถ้าผื่นรุนแรงการใช้ยาทาสตีรอยด์จะได้ผลดีกว่า[22]

ในแง่ของผลข้างเคียงของ pimecrolimus พบว่ายานี้มีความปลอดภัยสูง จากการศึกษาพบว่าผลข้างเคียงได้แก่ อาการแสบ พบได้ 7 – 10% ของผู้ป่วย ซึ่งเป็นชั่วคราวและพบในสัปดาห์แรก หลังจากนั้นอาการแสบจะลดลง ไม่พบว่ามีการติดเชื้อแบคทีเรียและเชื้อไวรัสที่ผิวหนังสูงขึ้น ไม่พบว่ายากระตุ้นให้เกิดการแพ้แสง (phototoxicity) ไม่ทำให้ผิวหนังบาง (atrophy) การดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือดน้อยมากและไม่ขึ้นกับระยะเวลาของการให้ยา[20]

ปัจจุบันในต่างประเทศและในประเทศสหรัฐอเมริกาได้มีการใช้ topical calcineurin inhibitors ในการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนัง และจัดทำเป็นแนวทางการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังระดับนานาชาติ[22-23] ดังรายละเอียดต่อไปนี้

แนวทางการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังระดับนานาชาติ[22] (International Consensus Conference on Atopic Dermatitis : ICCAD II)

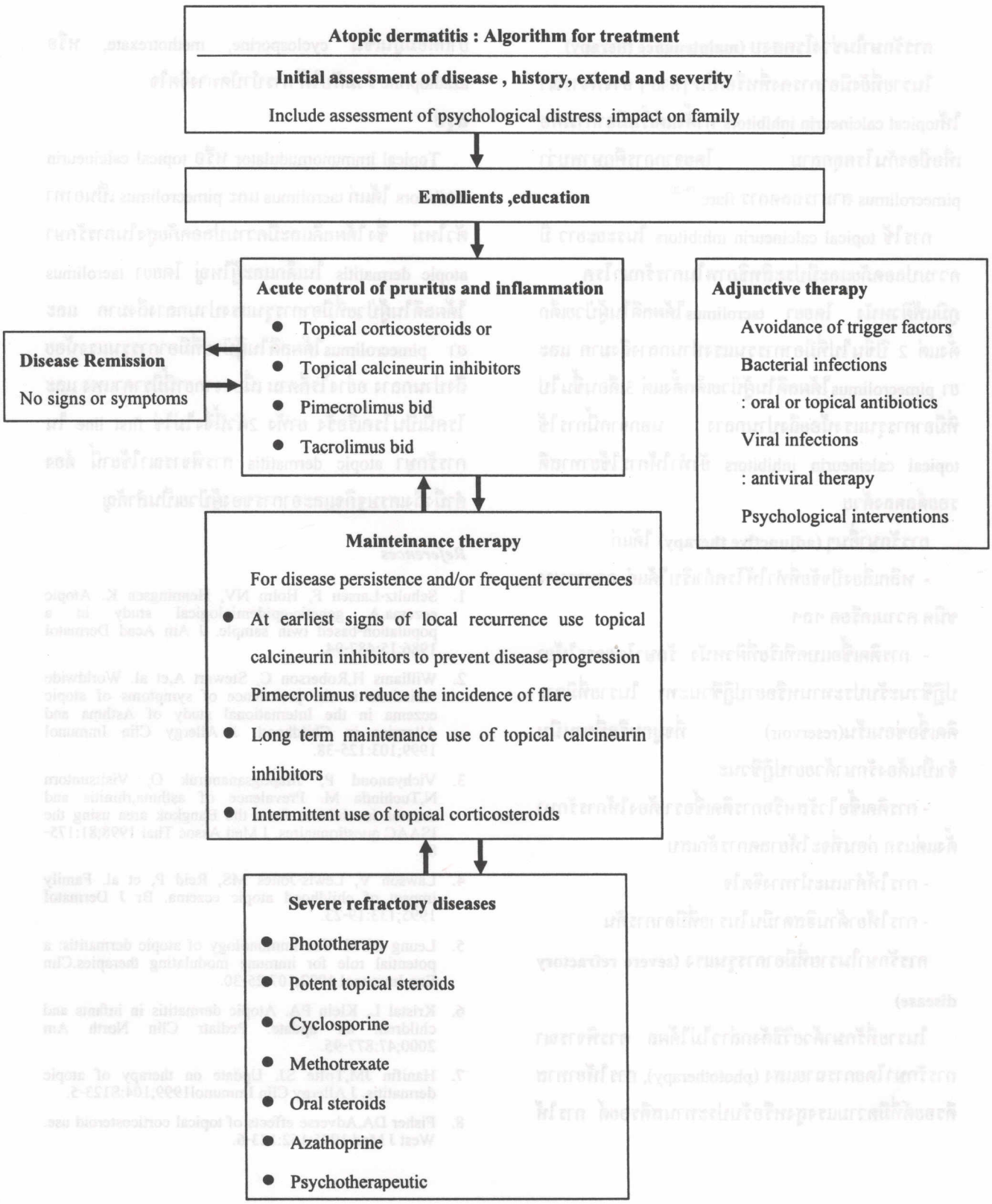
จากการประชุมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคผิวหนังที่เมือง New Orleans ประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อวันที่ 22 กุมภาพันธ์ 2545 ได้มีการจัดทำแนวทางการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังในระดับนานาชาติ (แผนภูมิที่ 1)

การรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังผิวหนังในระยะแรก ต้องมีการประเมินผู้ป่วย โดยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ดูลักษณะผื่น ความรุนแรงของโรค รวมถึงผลกระทบทางจิตใจและผลต่อครอบครัว ซึ่งการรักษาจะได้ผลดีหรือไม่ขึ้นกับความสัมพันธ์ระหว่างแพทย์และผู้ป่วย

การรักษาในระยะแรก ได้แก่ การให้ยาทาให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวหนังร่วมกับการให้ความรู้เกี่ยวกับโรคและการหลีกเลี่ยงปัจจัยที่ทำให้โรคกำเริบ

การรักษาในระยะโรคที่มีอาการคันและผิวหนังอักเสบ (acute control of pruritus and inflammation)

โดยให้ยาทาสตีรอยด์ หรืออีกทางเลือกคือใช้ยา topical calcineurin inhibitors ได้แก่ pimecrolimus ทาวันละ 2 ครั้ง หรือ tacrolimus ทาวันละ 2 ครั้ง จนกว่าอาการจะดีขึ้น เมื่ออาการดีขึ้นต้องให้ครีมเพิ่มความชุ่มชื้นต่อไป



แผนภูมิที่ 1 แนวทางการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังในระดับนานาชาติ (ICCAD II)

การรักษาในช่วงโรคสงบ (maintenance therapy)

ในรายที่ยังมีอาการคงที่หรือเป็นๆหายๆ อาจพิจารณาให้topical calcineurin inhibitors ทาตั้งแต่เริ่มมีอาการเห่อ เพื่อป้องกันโรคลุกลาม โดยจากการศึกษาพบว่า pimecrolimus สามารถลดการ flare [19-20]

การใช้ topical calcineurin inhibitors ในระยะยาว มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนัง โดยยา tacrolimusได้ผลดีในผู้ป่วยเด็กตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไปที่มีอาการรุนแรงปานกลางถึงมาก และยา pimecrolimusได้ผลดีในผู้ป่วยเด็กตั้งแต่ 3เดือนขึ้นไปที่มีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง นอกจากนี้การใช้ topical calcineurin inhibitors ยังทำให้การใช้ยาทาสตีรอยด์ลดลงด้วย

การรักษาอื่นๆ (adjunctive therapy) ได้แก่

- หลีกเลี่ยงปัจจัยที่ทำให้โรคกำเริบได้แก่ อาหารบางชนิด ความเครียด ฯลฯ
- การติดเชื้อแบคทีเรียที่ผิวหนัง รักษาโดยการให้ยาปฏิชีวนะรับประทานหรือยาปฏิชีวนะทา ในรายที่มีการติดเชื้อซ่อนเร้น(reservoir) ที่จมูกหรือที่ขาหนีบจำเป็นต้องรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ
- การติดเชื้อไวรัสหรือการติดเชื้อรา ต้องให้การรักษาตั้งแต่แรก ก่อนที่จะให้ยาลดการอักเสบ
- การให้คำแนะนำทางจิตใจ
- การให้ยาต้านฮิสตามีนในรายที่มีอาการคัน

การรักษาในรายที่มีอาการรุนแรง (severe refractory disease)

ในรายที่รักษาด้วยวิธีดังกล่าวไม่ได้ผล ควรพิจารณาการรักษาโดยการฉายแสง (phototherapy), การให้ยาทาสตีรอยด์ที่มีความแรงสูงหรือรับประทานสตีรอยด์ การให้ยากดอิมมูนเช่น cyclosporine, methotrexate, หรือ azathoprine ร่วมกับให้ การบำบัดทางจิตใจ

สรุป

Topical immunomudulator หรือ topical calcineurin inhibitors ได้แก่ tacrolimus และ pimecrolimus เป็นยาทาตัวใหม่ ซึ่งได้ผลดีและมีความปลอดภัยสูงในการรักษา atopic dermatitis ในเด็กและผู้ใหญ่ โดยยา tacrolimus ได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงปานกลางถึงมาก และยา pimecrolimus ได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยานี้มีราคาแพง และโรคนี้เป็นโรคเรื้อรัง ยาทั้ง 2ตัวนี้จึงไม่ใช่ first line ในการรักษา atopic dermatitis การพิจารณาใช้ยานี้ ต้องคำนึงถึงเศรษฐกิจและอาการของผู้ป่วยเป็นสำคัญ

References

1. Schultz-Larsen F, Holm NV, Henningsen K. Atopic eczema.A genetic-epidemiological study in a population-based twin sample. J Am Acad Dermatol 1986;15:487-94.
2. Williams H,Roberson C, Stewart A,et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International study of Asthma and Allergies in Childhood. J Allergy Clin Immunol 1999;103:125-38.
3. Vichyanond P, Jirapogsananuruk O, Visitsuntorn N,Tuchinda M. Prevalence of asthma,rhinitis and eczema in children from the Bangkok area using the ISAAC questionnaires. J Med Assoc Thai 1998;81:175-84.
4. Lawson V, Lewis-Jones MS, Reid P, et al. Family impact of childhood atopic eczema. Br J Dermatol 1995;133:19-23.
5. Leung DYM. The immunology of atopic dermatitis: a potential role for immune modulating therapies.Clin Exp Immunol 1997;107:25-30.
6. Kristal L, Klein PA. Atopic dermatitis in infants and children: an update. Pediatr Clin North Am 2000;47:877-95.
7. Hanifin JM,Tofte SJ. Update on therapy of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol1999;104:S123-5.
8. Fisher DA.Adverse effects of topical corticosteroid use. West J Med 1995;162:123-6.

9. Nghiem P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus from clear prokaryocytes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis.J Am Acad Dermatol 2002;46:228-41.

10. Sakari R,Anita R,Hannele K,Johanna S,Hakan G. Topical noncorticosteroid immunomodulation in the treating of atopic dermatitis. Am J Clin Dermatol 2002;3(6):381-8.

11. Paller AS.Use of nonsteroid topical immunomodulators for the treatment of atopic dermatitis in the pediatric population. J Pediatr 2001;138:163-8.

12. Williams H. New treatment for atopic dermatitis. BMJ 2002;324:1533-4.

13. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobazy A, Bos JD,et al. Short term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatits,European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. N Eng J Med 1997;337:816-21.

14. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY,Steward D,Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic drmatitis in pediatric patients. J Am Acad Dermatol 2001;44:547-57.

15. Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM. Long term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. J Am Acad Dermatol 2001;44:S58-64.

16. Bekersky I, Fitzsimmons W, Tanase A, Maher RM, Hodosh E, Lawrence I. Nonclinical and early clinical development of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. J Am Acad Dermatol 2001;44 S:558-64.

17. Eichenfield LF, Lucky AW, BoguniewiczM, Langley RB, Cherill R, Bush C,et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. J Am Acad Dermatol 2002;46:495-504.

18. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, Todd G, Vanclocha F, Takaoka R, et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. J Pediatr 2003 ;142:155-62.

19. Kapp A, Papp K, BinghamA, Folster R,Ortonne J, Potter PC,et al. Long term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti- inflammatory drug. J Allergy Clin Immunol 2002;110:277-84.

20. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A,et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long term management of atopic dermatitis in children. Pediatrics 2002 ;110:1-8.

21. Eichenfield LF, Beck L. Elidel (pimecrolimus) cream1%:a nonsteroid topical agent for the treatment of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1153-68.

22. Ellis C, Luger T, Abeck D, et al. International Consensus Conference on Atopic Dermatits II (ICAADII):clinical update and current treatment strategies.Br J Dermatol 2003;143: 3-10.

23. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus Conference on Pediatric Atopic Dermatitis. J Am Acad Dermatol 2003;49:1088-95.