Pimekrolimus w świetle badań eksperymentalnych

Pimecrolimus in experimental studies

lek. med. Agnieszka Pszonak, dr hab. n. med. Witold Owczarek
Klinika Dermatologiczna CSK MON Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik: dr hab. n. med. Witold Owczarek, prof. WIM

Streszczenie: Pimekrolimus (PIM) jest przeznaczonym do stosowania miejscowego inhibitorem kalcyneuryny o działaniu przeciwzapalnym i immunomodulującym. PIM hamuje syntezę i uwalnianie cytokin przez limfocyty T oraz aktywację i uwalnianie mediatorów zapalnych przez komórki tuczne i neutrofile. Jest zarejestrowany w formie 1% kremu do leczenia atopowego zapalenia skóry o przebiegu łagodnym i umiarkowanym u pacjentów od 2. r.ż. W chorobach zapalnych skóry o różnej rozległości i nasileniu zmian istotne znaczenie mają właściwości farmakokinetyczne stosowanych, niekiedy przewlekle, leków, ze względu na możliwość wystąpienia ich działań niepożądanych. W pracy przedstawiono wyniki badań eksperymentalnych wykonanych in vivo i in vitro, oceniających dystrybucję, przenikanie pimekrolimusu i jego metabolizm w skórze oraz jego eliminację z organizmu.

Abstract: Pimecrolimus (PIM) is a calcineurin inhibitor used as topical anti-inflammatory and immunomodulatory drug. PIM inhibits the synthesis and release of cytokines by T cells, and activation and release of inflammatory mediators by mast cells and neutrophils. It is registered in a form of 1% cream for the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in patients aged 2 years and older. In the topical treatment of inflammatory skin diseases of different extension and intensity of skin lesions pharmacokinetic properties of topical used drug are relevant because of the possibility of it's side effects. We present results of several experimental studies performed in vivo and in vitro to evaluate distribution, permeation and metabolism of pimecrolimus in the skin and it's elimination from the body.

Słowa kluczowe: pimekrolimus, przenikanie, ekspresja, farmakokinetyka
Key words: pimecrolimus, permeation, expression, pharmacokinetics

Pimekrolimus (PIM) jest przeznaczonym do stosowania miejscowego inhibitorem kalcyneuryny o działaniu przeciwzapalnym i immunomodulującym. Został zarejestrowany w formie 1% kremu do leczenia atopowego zapalenia skóry (AZS) o przebiegu łagodnym i umiarkowanym u pacjentów od 2. r.ż. Na podstawie dostępnych w piśmiennictwie badań wskazuje się na jego skuteczność, tolerancję oraz bezpieczeństwo w terapii AZS. Pimekrolimus wiąże się z makrofiliną 12, należącą do rodziny immunofilin, i hamuje zależną od wapnia fosfatazę kalcyneuryny [1, 2]. W wyniku tego hamuje syntezę i uwalnianie cytokin przez limfocyty T oraz aktywację i uwalnianie mediatorów zapalnych przez komórki tuczne i neutrofile. Blokując transkrypcję, powoduje zmniejszenie ekspresji cytokin prozapalnych Th_1-zależnych: IL-2, IFN-γ, i Th_2-zależnych: IL-4, IL-5 i IL-10 [3–5].

W badaniach wykazano, że PIM przenika do skóry in vitro w równym stopniu co glikokortykosteroidy i takrolimus, natomiast przez warstwy naskórka ludzkiego i zwierząt doświadczalnych in vitro przenika 9–10 razy słabiej niż takrolimus. Ma to wpływ na niskie ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych po jego zastosowaniu. PIM nie wywiera wpływu na ogólną funkcję układu immunologicznego, w tym limfocytów T i B, oraz na indukcję apoptozy komórek Langerhansa [5–8]. Gschwind i wsp. ocenili na modelu zwierzęcym i ludzkiej skórze in vitro przenikalność 1% PIM, a używając 0,1% i 0,3% w postaci kremu, jego skórną i ogólnoustrojową toksyczność.

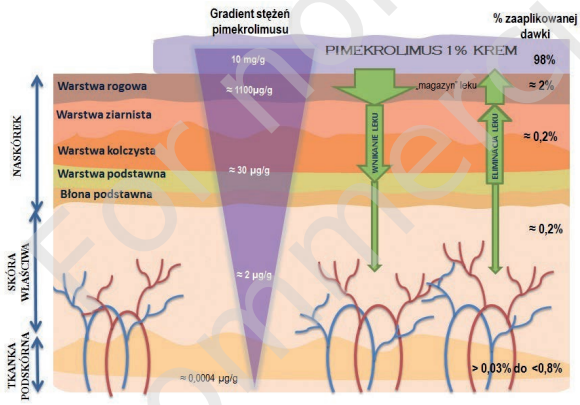
Alergoprofil 2012, Vol. 8, Nr 3, 4-8
Pracę otrzymano: 2012-08-22
Zaakceptowano do druku: 2012-09-25
"Copyright by Medical Education"
© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 17.07.2025; 06:54,41
For non-commercial use only

Badanie zostało przeprowadzone na świnkach miniaturowych (ponieważ ich skóra bardzo przypomina ludzką skórę pod względem budowy oraz właściwości) oraz ludzkiej skórze in vitro przy użyciu pimekrolimusu znakowanego trytem. Do badań wykorzystano świnki Göttingen o średniej wadze 7,8 kg, w wieku 11–19 tygodni, które brały w nich udział zgodnie z etycznymi zasadami eksperymentów na zwierzętach (*animal welfare*). Skórę ludzką pełnej grubości do badań in vitro pobrano z brzucha 72-letniego dawcy. W pierwszej części określono: skórną absorpcję, dystrybucję, metabolizm i wydzielanie miejscowo stosowanego pimekrolimusu (ADME, *absorption*, *distribution*, *metabolism*, *excretion*). Pojedynczą dawkę 20 mg/kg pimekrolimusu znakowanego trytem aplikowano pod częściową okluzją z gazy na skórę świnek miniaturowych na 22 h (obszar 798 cm^2 odpowiadający ok. 20% powierzchni ciała, 20 mg kremu było aplikowane na 1 cm^2). Próbki krwi pobierano w różnych punktach czasowych (przed aplikacją kremu, w trakcie aplikacji oraz w 1, 2, 4, 6, 8, 11, 24, 48, 120, 168 i 240 h po zakończonej aplikacji). Mocz, kał i woda po płukaniu klatki, w której znajdowały się zwierzęta, były pobierane przed aplikacją i w trakcie aplikacji PIM, a następnie co 24 h, aż do 240 h. Do badań zachowano również materiał użyty do wykonania okluzji. Wycinki skóry do badań pobrano po zmyciu kremu z okolicy objętej aplikacją. Ocena bilansu radioaktywności wykazała, że 92–95% znakowanego trytem 1% PIM w kremie odzyskano z pozostałości uzyskanej po jego zmyciu i z materiałów zastosowanych do wykonania okluzji. 0,8–2,1% dawki stwierdzono w miejscu aplikacji w skórze (łącznie z warstwą rogową naskórka), a jedynie 0,21–0,59% w odchodach i płynie z płukania klatki. Zmierzony poziom radioaktywności w warstwie rogowej zmniejszał się stopniowo od czasu aplikacji PIM do 48 h po jej zakończeniu o współczynnik 2,6–3,8. Następnie pozostawał stały, co zdaniem autorów może świadczyć o tworzeniu się jego pewnego rodzaju magazynu w warstwie rogowej. W porównaniu z pozostałymi warstwami naskórka i skóry właściwej warstwa rogowa zawierała największe stężenie leku w momencie jego usunięcia, wynosiło ono 2233 µg/g i stanowiło 4,6% całkowitej dawki. Wartość ta, wg autorów, mogła być jednak zawyżona z uwagi na możliwość pozostawania pewnej ilości kremu na etapie zmywania go ze skóry. Dzień po aplikacji wartość ta wynosiła 1037 µg/g (2,2% dawki), a w dniach od 2. do 10. stężenie w warstwie rogowej utrzymywało się na stałym poziomie 63–604 µg/g (1,3% dawki). W głębszych warstwach naskórka średnie stężenie PIM wynosiło 31–81 µg/g (0,21–0,66% całkowitej dawki), a w skórze właściwej 1,2–3,3 µg/g (0,14–0,36% całkowitej dawki). Poziom radioaktywności we krwi był poniżej granicy wykrywalności (4,3 ng/g), mimo że stężenie PIM określono na poziomie 0,08 ng/ml. Najwyższe stężenie PIM we krwi stwierdzono pomiędzy 2. a 6. h po zakończeniu aplikacji (średnio 0,44 ng/ml). Biodostępność pimekrolimusu po aplikacji na skórę zwierząt doświadczalnych wynosiła 0,03% całkowitej aplikowanej dawki. We krwi obwodowej pobranej w 4. h po aplikacji stwierdzano jedynie niezmieniony pimekrolimus, nie wykazano natomiast z powodu niskiej radioaktywności jego metabolitów. Znaczony PIM był wydalany głównie z kałem (0,16–0,29% całkowitej dawki), a jego wydalanie przez nerki było śladowe (0,006–0,023%). Odsetek całkowitej dawki stwierdzany w skórze po 10 dniach utrzymywał się na stałym poziomie 0,35% i mógł w dalszym ciągu przedostawać się do krwi obwodowej. W badaniu wykazano, że całkowita przezskórna absorpcja PIM po jego miejscowym zastosowaniu wynosi ≤ 8% dawki. Następnie wykonano oznaczenie toksokinetyki PIM na modelu zwierzęcym. W tym celu 0,1% i 0,3% pimekrolimus w kremie aplikowano w dawce 1 i 3 mg/kg m.c. raz dziennie na 6 h pod częściową okluzją przez 2, 4 lub 13 tygodni. Lek stosowano na obszar 300 cm^2, co odpowiadało 10% powierzchni ciała świnek użytych do badania. Wycinki skóry do analiz pobrano po ostatniej aplikacji, a następnie po 6 h i 4 tygodniach. Badania wykazały, że po zastosowaniu 0,3% PIM jego wchłaniana ilość zmniejsza się wraz z czasem leczenia. Stężenie leku po 4 i 13 tygodniach było poniżej granicy wykrywalności, co wskazuje na całkowitą eliminację pimekrolimusu ze skóry. Wyniki otrzymane po zastosowaniu 0,1% PIM były jeszcze niższe. Następnie w toku prowadzonych badań Gschwind i wsp. wykonali oznaczenie dystrybucji i metabolizmu PIM w skórze ludzkiej in vitro. W tym celu zastosowali fragment ludzkiej skóry ze znakowanym trytem 1% PIM w kremie. Naskórkową stronę użytego materiału w celu zapewnienia optymalnych warunków eksponowano na atmosferę składającą się z 95% O_2 i 5% CO_2 (1 bar). Materiał inkubowano w 37°C przez odpowiednio: 0, 1/2, 2, 6 i 24 h, a nadmiar kremu usunięto. Badaną skórę rozdzielono mechanicznie na naskórek i skórę właściwą, a następnie oznaczono radioaktywność jej poszczególnych elementów. Określona w skórze właściwej ilość PIM wynosiła po 24 h 2,9% całkowitej dawki i była wyższa od stwierdzonej w skórze zwierząt doświadczalnych (0,32% całkowitej dawki po 22 h od zakończenia aplikacji). Różnica ta wg autorów jest spowodowana brakiem tkanki podskórnej i naczyń krwionośnych w modelu in vivo. Ilość niewchłoniętej dawki wynosiła 94% i była porównywalna

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 17.07.2025; 06:54,41

z analogiczną dawką w modelu zwierzęcym. Odsetek całkowitej dawki znakowanego PIM po 30 min w naskórku z warstwą rogową i skórze właściwej wynosił odpowiednio 3,7% i 4,6%. Po upływie 24 h oznaczona radioaktywność w naskórku była ok. 6 razy wyższa niż w skórze właściwej. Nieznaczna (0,4% całkowitej dawki) ilość znakowanego PIM po usunięciu nadmiaru leku wskazuje na istotne znaczenie zmywania kremu w celu ograniczenia jego dystrybucji. Zarówno w naskórku, jak i w skórze właściwej wykazano obecność tylko niezmienionego PIM. Autorzy sugerują, że brak jego metabolitów w skórze zwierząt doświadczalnych in vivo i w skórze ludzkiej in vitro świadczy o tym, że nie ulega on degradacji w jej obrębie [6].

Rycina 1. *Przekrój skóry ze schematyczną ilustracją dystrybucji pimekrolimusu po miejscowej aplikacji na skórę.*



PIM obecny w niewielkiej ilości we krwi jest przed wydaleniem metabolizowany przede wszystkim w wątrobie, a następnie wydzielany z żółcią do kału. Pozostała część jest wydalana z moczem [9]. Na eliminację pimekrolimusu z organizmu istotnie wpływa również fizjologiczny proces regeneracji naskórka, a w nim migracja komórek naskórka z warstwy podstawnej do warstwy rogowej i ich złuszczanie. Proces ten powoduje bezpośrednią eliminację leku z naskórka. U zdrowych osób czas przemiany keratynocytów w korneocyty (*turnover time*) wynosi 28 dni, jednak w przypadku niektórych chorób skóry, np. AZS, ulega skróceniu do nawet kilku dni. Billich i wsp. wykonali in vitro badanie porównawcze właściwości farmakokinetycznych inhibitorów kalcyneuryny (pimekrolimusu i takrolimusu) oraz miejscowo stosowanych glikokortykosteroidów (walerianu betametazonu, propionianu klobetazolu i walerianu diflukortolonu). Badanie wykonano na skórze pełnej grubości i splicie skóry ludzkiej i zwierząt doświadczalnych (świnia domowa, bezwłosy szczur). W celu oznaczenia stopnia przenikania badanych substancji przez skóry autorzy wykorzystali system z użyciem komórek dyfuzyjnych typu Franza. Oznaczone stężenie i przenikalność zastosowanego w badaniu 1% roztworu pimekrolimusu w glikolu propylenowym w skórze wynosiły poniżej poziomu wykrywalności dla zastosowanej metody (150 ng/g i 0,4 ng/cm^2/h). W przypadku badanych glikokortykosteroidów, tj. walerianu betametazonu, propionianu klobetazolu i walerianu diflukortolonu, oznaczone wartości wahały się i wynosiły odpowiednio 12–18 µg/g i 80–140 ng/cm^2/h. Następnie badane substancje zawieszono w roztworze glikolu propylenowego zawierającym 10% alkohol oleinowy. W wykonanych oznaczeniach wykazano, że stężenie w skórze ludzkiej i przenikanie PIM wynosiło 20 µg/g i 5,2 ng/cm^2/h, a glikokortykosteroidów odpowiednio 40–60 µg/g i 340–570 ng/cm^2/h. Stężenia badanych inhibitorów kalcyneuryny zawieszonych w roztworze glikolu propylenowego i 10% alkoholu oleinowego były porównywalne zarówno w skórze szczura, świni, jak i w ludzkiej, natomiast przenikanie pimekrolimusu do płynu receptorowego było 9–10 razy niższe niż w przypadku takrolimusu. Zdaniem autorów świadczy to o podobnej zdolności tych inhibitorów do przenikania przez warstwę rogową naskórka i mniejszej przenikalności PIM do głębszych warstw skóry. Spośród wszystkich badanych substancji pimekrolimus wykazał się największą lipofilnością, co obok różnicy wielkości cząsteczek (pimekrolimus 810 Da, glikokortykosteroidy ok. 470 Da, takrolimus 804 Da) wpływa na jego zmniejszone przenikanie przez skórę i mniejsze przenikanie do krążenia ogólnego [10]. Przeprowadzone badania wykazują, że miejscowo stosowany pimekrolimus przenika przez skórę do krążenia ustrojowego w znacznie mniejszym stopniu niż pozostałe substancje. Dane te potwierdzają badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia prowadzone u pacjentów z AZS [10]. Interesujący wydaje się fakt, że miejscowo stosowane inhibitory kalcyneuryny, które mają porównywalne masy cząsteczkowe i różnią się w swojej strukturze chemicznej dwoma podstawnikami, wykazują odmienne właściwości farmakokinetyczne i fizykochemiczne [12]. Ocenę różnic w przenikaniu między pimekrolimusem a takrolimusem analizowali w swoich badaniach Weiss i wsp. Autorzy w celu oznaczenia stopnia przenikania leków zastosowali silikonową membranę elastomerową, używaną jako sztuczna bariera w badaniach oceniających uwalnianie substancji czynnych z leków stosowanych miejscowo. W badaniu nie wykazano różnic w przenikaniu 1% roztworów badanych substancji. Następnie oznaczono przenikanie pimekrolimusu i ta-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 17.07.2025; 06:54,41

krolimusu z preparatów dostępnych na rynku (pimekrolimus 1% krem, takrolimus 0,1% i 0,03% maść). Wykazano, że PIM w postaci 1% kremu przenika 5,7 razy mniej niż 1% roztworu, a uwalnianie substancji czynnej jest mniejsze. W porównaniu z PIM komercyjnych preparatów takrolimusu stwierdzono ich gorsze przenikanie przez membranę, co wg autorów jest ściśle związane z różnicą stężeń porównywanych leków. Następnie analizowano zdolność wiązania inhibitorów kalcyneuryny z zawieszonymi w roztworze białkami skóry. Wykazano, że zarówno pimekrolimus, jak i takrolimus wiążą się w porównywalny sposób z makrofiliną 12, ale stwierdzono także, że PIM wykazywał większe powinowactwo do pozostałych białek skóry. Autorzy wskazują, że słabsze przenikanie pimekrolimusu do głębszych warstw skóry może być związane z niespecyficznym wiązaniem się z białkami znajdującymi się głównie w górnych warstwach skóry, ponieważ stężenie PIM po miejscowej aplikacji jest tam najwyższe. W głębiej położonych warstwach stężenie PIM jest mniejsze, a zdolność wiązania dla obu leków podobna. W celu oceny białek, z którymi wiążą się inhibitory kalcyneuryny, użyto oczyszczonej surowicy ludzkiej. Stwierdzono, że pimekrolimus najczęściej wiąże się z lipoproteinami (zwłaszcza HDL), a takrolimus z HDL, VLDL i α_1-kwaśną glikoproteiną (AAG). Wiązanie badanych substancji z AAG i γ-globulinami było porównywalne, jednak całkowite wiązanie z albuminami i lipoproteinami surowicy ludzkiej było 5–9-krotnie silniejsze w przypadku pimekrolimusu. Odsetek niezwiązanego PIM w ludzkiej surowicy wynosił 0,4% [13]. Lipoproteiny pośredniczą w transporcie lipidów między tkankami (np. cząsteczki HDL przenoszą cholesterol do wątroby, najważniejszego miejsca metabolizmu lipoprotein) [14, 15]. Cząsteczki pimekrolimusu, podobnie jak takrolimusu, są eliminowane głównie w procesach oksydacyjnych zachodzących w wątrobie, a następnie wydalane z żółcią [9, 16]. Bezpośrednie porównanie obu leków pod względem ich ustrojowej eliminacji z krwi jest póki co niemożliwe z uwagi na brak badań nad właściwościami farmakokinetycznymi dożylnej formy pimekrolimusu.

Ze względu na właściwości farmakologiczne i niewielkie przenikanie do krążenia ogólnego pimekrolimus jest obarczony niskim ryzykiem wywoływania immunosupresji systemowej. Istotne jest również oddziaływanie między stosowanym miejscowo lekiem a poszczególnymi niespecyficznymi białkami o wysokim powinowactwie i dużej pojemności wiązania. Białka te mają duży wpływ na stężenie leku w miejscu aplikacji i jego obecność w krążeniu ogólnym. Słabsze przenikanie przez skórę daje większy margines bezpieczeństwa terapii miejscowej PIM w porównaniu z innymi lekami. Powoduje to mniejsze narażenie chorych z AZS na ewentualne działania ogólnoustrojowe [11, 13]. Przeprowadzone badania potwierdzają również, że po miejscowym leczeniu PIM w kremie nie dochodzi do kumulacji i wzrostu stężenia leku we krwi pacjentów [17, 18]. W badaniach wykazano także, że osiągane stężenie pimekrolimusu w skórze właściwej szacowane na 2 µg/g jest wystarczające do osiągnięcia zamierzonego efektu przeciwzapalnego i immunomodulującego. Doniesienia o przypadkach nowotworów skóry, m.in. chłoniaków, u pacjentów stosujących pimekrolimus w kremie wydają się dyskusyjne [19]. Podejrzenia były związane z hipotetyczną możliwością aktywacji wirusa Epsteina–Barr, którego udział stwierdzono w patogenezie chorób limfoproliferacyjnych [4]. Przeprowadzone badania wykazują większe ryzyko rozwoju chorób nowotworowych w przypadku przewlekłych zapalnych chorób skóry, w tym AZS, chłoniaków (2 razy wyższe), nieczerniakowych nowotworów skóry (1,5 raza wyższe) niż w normalnej populacji [20, 21]. W świetle badań eksperymentalnych istotne znaczenie ma również to, że przenikanie i dystrybucja PIM są ograniczone głównie do tkanek objętych procesem chorobowym. Pimekrolimus w terapii zapalnych chorób skóry przenika przez warstwę rogową oraz koncentruje się głównie w naskórku i skórze właściwej bez przechodzenia do krążenia ogólnego [11].

Piśmiennictwo:

1. *Kissinger C.R., Parge H.E., Knighton D.R. et al.: Crystal structures of human calcineurin and the human FKBP12-FK506--calcineurin complex. Nature 1995 Dec 7, 378(6557): 641-4.*
2. *Grassberger M., Steinhoff M., Schneider D. et al.: Pimecrolimus – an anti-inflammatory drug targeting the skin. Exp. Dermatol. 2004 Dec, 13(12): 721-30.*
3. *Büchau A.S., Schauber J., Hultsch T. et al.: Pimecrolimus enhances TLR2/6-induced expression of antimicrobial peptides in keratinocytes. J. Invest. Dermatol. 2008 Nov, 128(11): 2646-54.*
4. *Spergel J.M.: Pimecrolimus cream in the management of patients with atopic eczema. Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2009 May, 19(2): 85-93.*
5. *Spergel J.M.: Immunology and treatment of atopic dermatitis. Am. J. Clin. Dermatol. 2008, 9(4): 233-44.*
6. *Gschwind H.P., Waldmeier F., Zollinger M. et al.: Pimecrolimus: skin disposition after topical administration in minipigs in vivo and in human skin in vitro. Eur. J. Pharm. Sci. 2008 Jan, 33(1): 9-19.*

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 17.07.2025; 06:54,41

7. *Meurer M., Lubbe J., Kapp A. et al.: The role of pimecrolimus cream 1% (Elidel) in managing adult atopic eczema. Dermatology 2007, 215 (suppl. 1): 18-26.*
8. *Allen B.R., Lakhanpaul M., Morris A. et al.: Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis patients. Arch. Dis. Child. 2003 Nov, 88(11): 969-73.*
9. *Zollinger M., Waldmeier F., Hartmann S. et al.: Pimecrolimus: absorption, distribution, metabolism, and excretion in healthy volunteers after a single oral dose and supplementary investigations in vitro. Drug Metab. Dispos. 2006 May, 34(5): 765-74.*
10. *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 Aug, 110(2): 277-84.*
11. *Billich A., Aschauer H., Aszódi A. et al.: Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. Int. J. Pharm. 2004 Jan 9, 269(1): 29-35.*
12. *Bavandi A., Fahrngruber H., Aschauer H. et al.: Pimecrolimus and tacrolimus differ in their inhibition of lymphocyte activation during the sensitization phase of contact hypersensitivity. J. Dermatol. Sci. 2006 Aug, 43(2): 117-26.*
13. *Weiss H.M., Fresneau M., Moenius T. et al.: Binding of pimecrolimus and tacrolimus to skin and plasma proteins: implications for systemic exposure after topical application. Drug Metab. Dispos. 2008 Sep, 36(9): 1812-8.*
14. *Zahir H., Nand R.A., Brown K.F. et al.: Validation of methods to study the distribution and protein binding of tacrolimus in human blood. J. Pharmacol. Toxicol. Methods 2001 Jul-Aug, 46(1): 27-35.*
15. *Zahir H., McCaughan G., Gleeson M. et al.: Factors affecting variability in distribution of tacrolimus in liver transplant recipients. Br. J. Clin. Pharmacol. 2004 Mar, 57(3): 298-309.*
16. *Venkataramanan R., Swaminathan A., Prasad T. et al.: Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. Clin. Pharmacokinet. 1995 Dec, 29(6): 404-30.*
17. *Eichenfield L.F., Beck L.: Elidel (pimecrolimus) cream 1%: a nonsteroidal topical agent for the treatment of atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2003 May, 111(5): 1153-68.*
18. *Lakhanpaul M., Davies T., Allen B.R. et al.: Low systemic exposure in infants with atopic dermatitis in a 1-year pharmacokinetic study with pimecrolimus cream 1%. Exp. Dermatol. 2006 Feb, 15(2): 138-41.*
19. *Thaci D., Salgo R.: The topical calcineurin inhibitor pimecrolimus in atopic dermatitis: a safety update. Acta Dermatoven. APA 2007, 16(2): 58-62.*
20. *Hagstroemer L., Ye W., Nyren O. et al.: Incidence of cancer among patients with atopic dermatitis. Arch. Dermatol. 2005, 141(9): 1123-7.*
21. *Wang H., Diepgen T.L.: Atopic dermatitis and cancer risk. Br. J. Dermatol. 2006, 154(2): 205-10.*

Adres do korespondencji:
lek. med. Agnieszka Pszonak
Klinika Dermatologiczna CSK MON Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128
e-mail: apszonak@wim.mil.pl

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 17.07.2025; 06:54,41