

NEW DRUGS

Pimecrolimus : A Topical Nonsteroidal Cream for the Treatment of Atopic Dermatitis

Laddawal Phivthong-ngam¹, Thanawat Suwancharas²

Department of Pharmacology¹, Department of Surgery² Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

Abstract

Pimecrolimus (SDZ ASM 981), an ascomycin derivative, is a topical nonsteroid calcineurin inhibitor. It exerts anti-inflammatory activity, and has demonstrated efficacy in reducing signs and symptoms of atopic dermatitis in adult and pediatric patients when applied topically. The production of inflammatory cytokines by activated T cells in skin is thought to play an important role in the pathogenesis of atopic dermatitis. Pimecrolimus potently suppresses cytokine production by dermal T cells without significantly impairing systemic immune responses. In randomized controlled clinical studies, twice-daily application of pimecrolimus 1% cream was shown to significantly improve the signs and symptoms of atopic dermatitis in infants, children, and adults. Pimecrolimus is well tolerated. The risk of application-site reactions such as itching or burning is comparable with that of vehicle. Adverse effects were generally mild in patients receiving pimecrolimus 1% cream and occurred at rates comparable with those in patients receiving vehicle treatment. In a 1-year study, pimecrolimus 1% cream significantly reduced the incidence of flares when used at the first signs and symptoms of acute atopic dermatitis. As a result, overall corticosteroid use to treat acute flares was significantly lower in patients using pimecrolimus when the first signs or symptoms of atopic dermatitis appears (early intervention). Furthermore, pimecrolimus 1% cream has shown no potential for skin atrophy, a problem commonly associated with topical corticosteroids treatment. Pimecrolimus provides a promising and well tolerated treatment option in the management of infants, children and adults with mild to moderate atopic dermatitis.

Pimecrolimus : ยาทาเฉพาะที่ชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์สำหรับรักษา atopic dermatitis

ผศ.ดร.ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม¹, ผศ.นพ.ธนวัฒน์ สุวรรณจรัส²

ภาควิชาเภสัชวิทยา¹, ภาควิชาศัลยศาสตร์² คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

บทคัดย่อ

Pimecrolimus (SDZ ASM 981) เป็นอนุพันธ์ของ ascomycin มีฤทธิ์ด้านการอักเสบและมีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการของโรคผิวหนังผื่นภูมิแพ้ atopic dermatitis ในทารก เด็กและผู้ใหญ่เมื่อให้ในรูปของยาทาเฉพาะที่ pimecrolimus ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการสร้างและหลั่งสาร cytokines ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบจาก activated T cells ที่ผิวหนัง ซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพของโรคผิวหนังผื่นภูมิแพ้ atopic dermatitis โดยไม่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันภายในร่างกาย จากการศึกษาแบบ randomised controlled โดยให้ทายาครีม pimecrolimus 1% วันละ 2 ครั้ง พบว่าสามารถบรรเทาอาการและอาการแสดงของ atopic dermatitis ได้ดีทั้งในทารก เด็ก และผู้ใหญ่ ผู้ป่วยสามารถทนยาได้ดี ผลข้างเคียงบริเวณผิวหนังที่ทายาเช่น อาการคัน ร้อน หรือผลข้างเคียงต่อระบบอื่นๆ ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม การศึกษาโดยการให้ทายาเป็นระยะเวลานาน 1 ปี พบว่า pimecrolimus สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิด flares เมื่อเริ่มใช้ยาเมื่อเริ่มมีอาการของโรคผิวหนังผื่นภูมิแพ้ปรากฏ และยังสามารถลดการใช้ยาทา corticosteroid ลงได้ นอกจากนี้ยังพบว่า pimecrolimus ไม่ทำให้เกิดภาวะ atrophy ของผิวหนังซึ่งเป็นปัญหาสำคัญของการใช้ยาทา corticosteroid ในการรักษาโรค จากการศึกษาทั้งหมดแสดงให้เห็นว่า pimecrolimus ในรูปของยาทาเฉพาะที่เป็นทางเลือกใหม่ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการและอาการแสดงของโรคผิวหนังผื่นภูมิแพ้ atopic dermatitis และสามารถควบคุมโรคระยะยาวได้ดี มีผลข้างเคียงทั้งเฉพาะที่และต่อระบบอื่นๆในร่างกายต่ำ

บทนำ

Atopic dermatitis¹ เป็นโรคผิวหนังที่ผิวหนังมีการอักเสบเรื้อรัง เกิดจากการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันที่ผิวหนังต่อสารที่มากเกินเกินไป อาการที่พบเช่น erythematous, eczematous, และ pruritus บ่อยครั้งถูกเรียกว่า atopic eczema มักพบในวัยเด็กและอาการของผิวหนังจะดีขึ้นเองเมื่อเข้าสู่ผู้ใหญ่ แต่ยังอาจพบได้ในวัยผู้ใหญ่ โดยลักษณะ อาการและตำแหน่งของผิวหนังที่เป็นจะเปลี่ยนแปลงไปตามอายุของผู้ป่วย การวินิจฉัยโรคค่อนข้างยากเนื่องจากอาการที่เกิดขึ้นแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล ปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องได้แก่พันธุกรรมและการสัมผัสกับสิ่งแวดล้อม ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่าปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดโรคมากที่สุด เช่น การได้รับสารระคายเคือง สารที่ก่อให้เกิดอาการแพ้ อาหาร หรือการติดเชื้อ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง *Staphylococcus aureus* อุบัติการณ์ของการเกิดโรคมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นในประเทศอุตสาหกรรม โดยในประเทศไทยพบประมาณร้อยละ 9-16 ในเด็กอายุต่ำกว่า 14 ปี² การเกิดโรดดังกล่าวมีผลต่อคุณภาพชีวิตอย่างมากโดยเฉพาะในทารกและเด็ก เนื่องจากข้อจำกัดในการมีสัมพันธภาพกับบุคคลอื่น ทั้งด้านการเล่น การกีฬา และโรงเรียน ซึ่งนำไปสู่ปัญหาทางด้านอารมณ์ การปรับตัวในการเข้าสังคมและการศึกษาที่อาจล่าช้าลง ขณะเดียวกันก็นำไปสู่ปัญหาของพ่อแม่ผู้ปกครองเนื่องจากความเครียดในการดูแลรักษาเด็กที่มีปัญหาของโรคดังกล่าว ซึ่งอาจรวมไปถึงค่าใช้จ่ายที่ไม่ได้รับการพักผ่อนที่เพียงพอ การต้องขาดงานเพื่อดูแลเด็กเป็นต้น

Atopic dermatitis เป็นโรคของความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน โดยทั่วไปมักพบว่ามีระดับของ circulating IgE เพิ่มสูงขึ้น มีการหลั่ง histamine จาก basophils เพิ่มมากขึ้น การเกิดพยาธิสภาพเนื่องจาก T cells ที่ผิวหนังซึ่งทำหน้าที่สร้างและหลั่ง cytokines ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบมีความไวมากกว่าปกติ (hyperreactivity

cutaneous T cells) กรณีที่เกิดโรคอย่างเฉียบพลันระดับความเข้มข้นของ IL-4 และ IL-5 ซึ่งถูกหลั่งจาก T-helper type 2 (T_H2 subtype) สูงขึ้น แต่เมื่อการอักเสบเปลี่ยนเป็นแบบเรื้อรังพบว่าระดับ cytokines ที่ถูกหลั่งจากทั้ง T_H1 และ T_H2 subtypes สูงขึ้น กระบวนการกระตุ้น subtypes ดังกล่าวเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับ IL-12 ซึ่งสร้างจาก monocytes-macrophages หรือ eosinophils ภายในบริเวณที่เกิดโรค ส่วน IL-5 มีบทบาทสำคัญในการยืดอายุการทำงานของ eosinophils การดำเนินของโรคจากเฉียบพลันเป็นแบบเรื้อรังเห็นได้จากอาการทางคลินิกที่เปลี่ยนไปเช่น lichenification, epidermal hyperplasia และ dermal fibrosis บทบาทดังกล่าวของ T cells ในพยาธิสภาพของโรคจึงเป็นเป้าหมายในการพัฒนายาเพื่อการรักษาโรคโดยมุ่งเน้นไปที่การยับยั้งกระบวนการดังกล่าว^{3,4}

การรักษาในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการใดที่จะสามารถรักษา atopic dermatitis ได้อย่างหายขาด วัตถุประสงค์ในการรักษาเพื่อบรรเทาอาการและอาการแสดง ลดการอักเสบที่ผิวหนัง ป้องกันหรือลดการเกิดซ้ำ โดยการรักษาประกอบด้วยหลักการหลีกเลี่ยงสิ่งที่ทำให้เกิดการระคายเคือง เช่น สบู่ สารทำความสะอาด สารเคมี เป็นต้น รวมทั้งหลีกเลี่ยงอาหารหรือสารที่ทำให้เกิดการแพ้ การทำให้ผิวหนังชุ่มชื้นโดยใช้ครีมหรือโลชั่นบำรุงผิวอย่างสม่ำเสมอ เทคนิคการอาบน้ำที่ถูกต้องและเหมาะสม และการใช้ยาต้านการอักเสบเป็นต้น⁵

ในช่วง 50 ปีที่ผ่านมาหลักที่ใช้ในการรักษาโรคผิวหนังที่ผิวหนังภูมิแพ้ atopic dermatitis คือ ยาเฉพาะที่ corticosteroids เนื่องจากเป็นยาที่ออกฤทธิ์กว้าง โดยมีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันและต้านการอักเสบ แต่ผลข้างเคียงที่พบค่อนข้างรุนแรงซึ่งเป็นปัญหาสำคัญในการใช้ยา คือ ทำให้เกิด atrophy ของผิวหนัง, acneiform eruption, striae, และ telangiectasia รวมทั้งผลข้างเคียงต่อระบบต่างๆ ของร่างกายเช่นการกดการทำงานของต่อมหมวกไต pituitary และ hypothalamus ซึ่งทำให้ไม่สามารถใช้ยาดูแลต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานได้โดย

เฉพาะในทารกและเด็กเล็ก ยาที่เป็นทางเลือกอื่น เช่น antihistamines, antiasthmatic agents, antiseptics, antimicrobials ก็ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาโดยตรง การใช้แสง ultraviolet พบว่ามีประสิทธิภาพพอสมควรแต่มีราคาแพงและมีความยุ่งยากในการใช้ ส่วนยาอีกกลุ่มหนึ่งคือ ยาที่มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันซึ่งปกติจะใช้ในการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ เช่น cyclosporine A และ tacrolimus พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา atopic dermatitis แต่เป็นยารักษาที่ห้ามใช้ cyclosporine A ในรูปของยาทา เนื่องจากโมเลกุลของยามีขนาดค่อนข้างใหญ่ การใช้ในรูปของยาทาจึงไม่มีประสิทธิภาพในการรักษา การใช้ยาในรูปของยากินทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อระบบต่างๆ ของร่างกายค่อนข้างรุนแรง โดยเฉพาะการเป็นพิษต่อไต ด้วยเหตุนี้จึงมีความจำเป็นต้องมีการวิจัยยาใหม่ที่ไม่ใช่สารสเตอรอยด์ที่มีประสิทธิภาพในการรักษา มีความปลอดภัยสูงและออกฤทธิ์กดระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติอย่างจำเพาะเจาะจง ยาใหม่ที่ได้รับการพัฒนาคือ topical calcineurin inhibitor ได้แก่ tacrolimus และ pimecrolimus ซึ่งผลทางการรักษาให้ผลดีเหนือกว่ายาทาในกลุ่มสเตอรอยด์สามารถใช้ติดต่อกันได้เป็นระยะเวลานาน ไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรง นอกจากนั้นยังพบว่าสามารถป้องกันการดำเนินของโรคได้เมื่อใช้ยาเมื่อเริ่มมีอาการหรืออาการแสดงของโรคผิวหนังผื่นภูมิแพ้ปรากฏ ส่งผลให้การควบคุมโรคระยะยาวได้ดีกว่า เนื่องจากการพัฒนายากลุ่มใหม่นี้จึงได้มีการประชุม International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II)⁵ โดยนักวิชาการและแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเกี่ยวกับโรคผิวหนังผื่นภูมิแพ้ atopic dermatitis ที่เมือง New Orleans ประเทศสหรัฐอเมริกาในเดือนกุมภาพันธ์ ปี พ.ศ. 2545 เพื่อกำหนดแนวทางในการรักษาโรค atopic dermatitis ใหม่ ดังรูปที่ 1

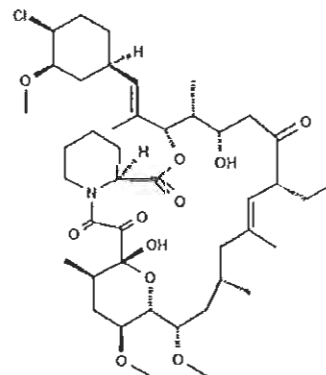
Pimecrolimus

Pimecrolimus (SDZ ASM 981)⁶ เป็นยาที่มีฤทธิ์ด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ ออก

ฤทธิ์โดยยับยั้งการสังเคราะห์สาร cytokines ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบที่หลังจาก T lymphocytes และ mast cells อย่างจำเพาะเจาะจง ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อใช้ในการรักษาโรคอักเสบทางผิวหนัง มีประสิทธิภาพในการรักษาทั้ง atopic dermatitis และ contact dermatitis เนื่องจากความสามารถในการละลายในไขมันที่สูงกว่า tacrolimus และขนาดของน้ำหนักโมเลกุลที่สูงกว่ากลุ่มสเตอรอยด์ ทำให้ pimecrolimus มีความจำเพาะต่อผิวหนังบริเวณที่มีการอักเสบสูงกว่า การซึมผ่านผิวหนังเข้าไปในระบบไหลเวียนต่ำ จึงก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่ำและไม่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันอื่นๆ ของร่างกาย

โครงสร้างทางเคมี

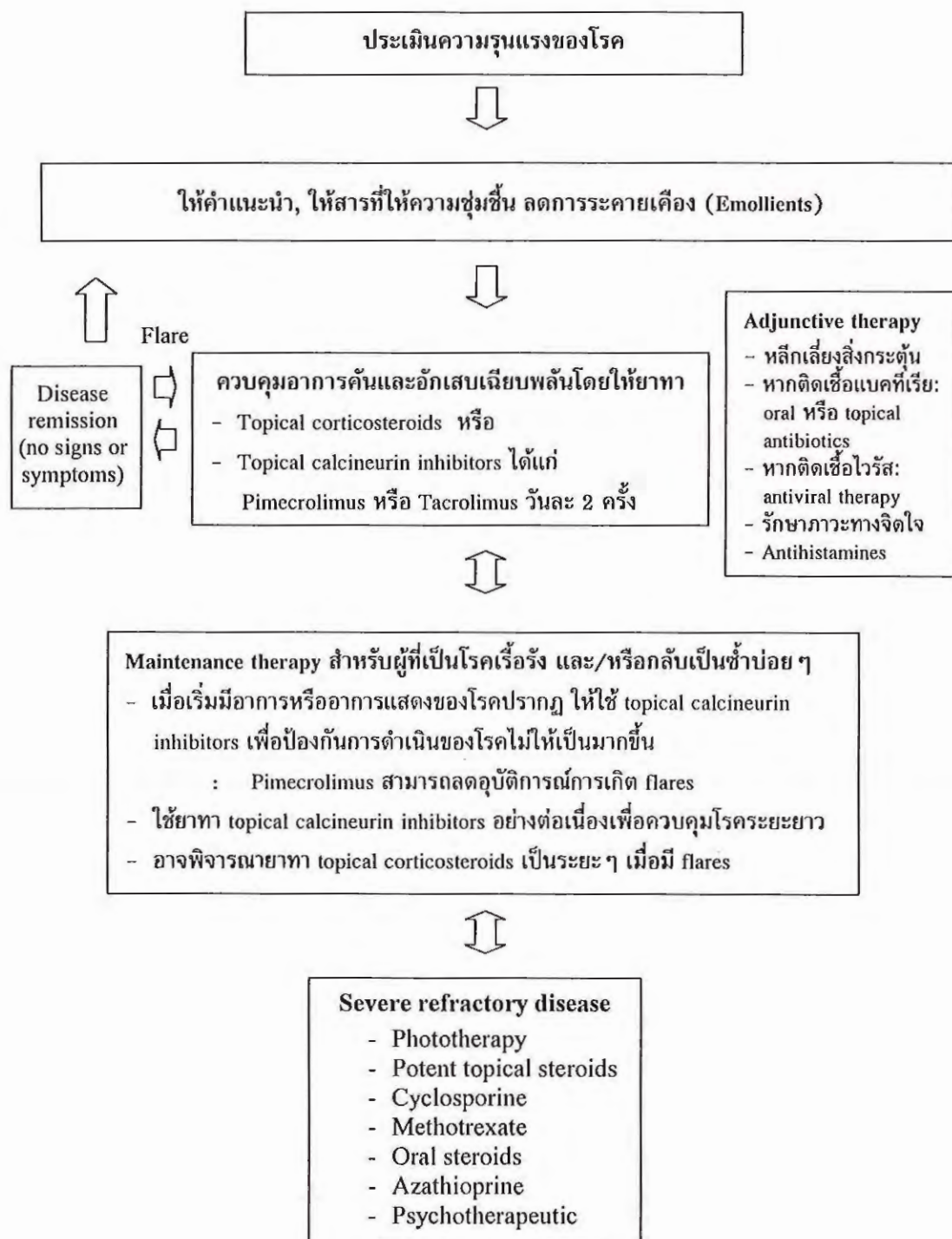
Pimecrolimus (32-epi-chloro-32-des-oxyascomycin, SDZ ASM 981) เป็น derivative ของ ascomycin macrolactams¹ โครงสร้างทางเคมีดังรูป



กลไกการออกฤทธิ์

Pimecrolimus ออกฤทธิ์อย่างจำเพาะเจาะจงต่อ T cells ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการเกิดพยาธิสภาพของโรคผิวหนัง โดย pimecrolimus จะจับกับ macrophilin-12 ซึ่งเป็น cytosolic receptor ใน T cell ได้สารประกอบ (complex) ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง calcineurin⁷ ซึ่งเป็น protein phosphatase โดยต้องอาศัยแคลเซียมเป็นตัวกระตุ้นให้ทำงาน (calcium-activated phosphatase) ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม calcineurin มีบท

แนวทางการรักษา Atopic Dermatitis:



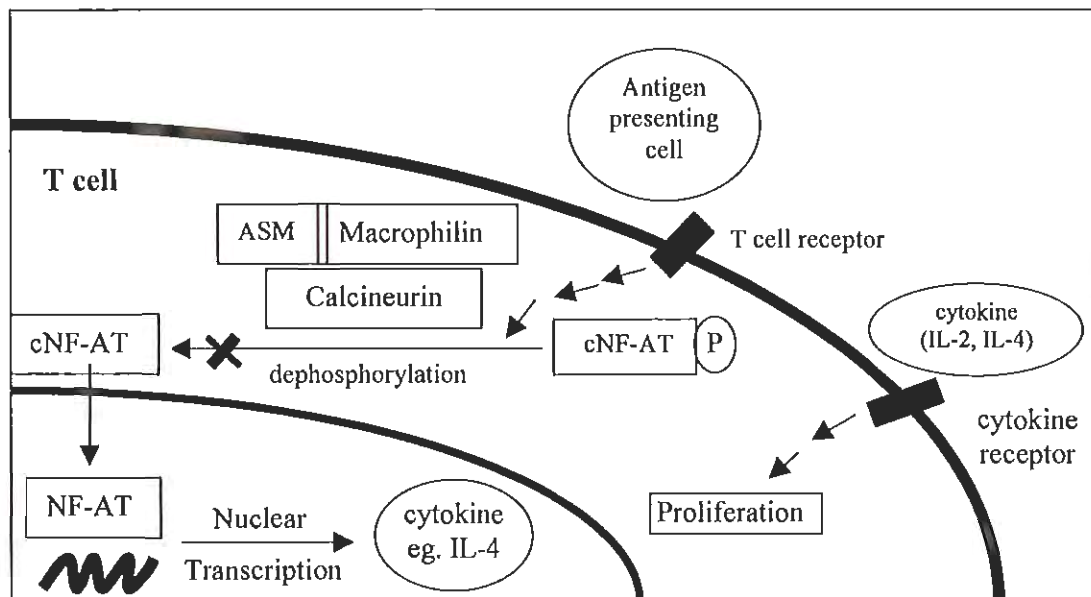
รูปที่ 1 แสดงแนวทางการรักษาโรค atopic dermatitis⁵

บาทอย่างมากในหลายระบบเช่น การทำงานของไต ความจำและการเรียนรู้รวมทั้งระบบภูมิคุ้มกัน

เมื่อ T lymphocyte ถูกกระตุ้น (รูปที่ 2) โดยการจับระหว่าง peptide antigen (มักอยู่ในรูปของ major histocompatibility protein) กับ T-cell receptor จะทำให้มีการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมภายในเซลล์และชักนำให้เกิดการสังเคราะห์ nNF-AT (nuclear subunit of Nuclear Factor of Activated T cells) ระดับของแคลเซียมภายในเซลล์ที่สูงขึ้นจะจับกับ calmodulin และกระตุ้นให้ calcineurin (calcium-activated protein phosphatase) ทำงานโดยทำให้เกิด dephosphorylation ของ transcription factor ในไซโตพลาสซึมที่เรียกว่า cNF-AT (cytoplasmic Nuclear Factor of Activated T cells) ภายหลังจากถูกตัดเอา phosphate ออกแล้ว cNF-AT จะเคลื่อนเข้าสู่นิวเคลียส จับกับ nNF-AT ได้ active transcription factor ที่สำคัญซึ่งจำเป็นในการ expression ของยีนในการสังเคราะห์ cytokines หลายตัวเช่น tumor necrosis

factor α (TNF α), interleukins 2, 3, 4, 8, 10 (IL-2, IL-3, IL-4, IL-8, IL-10) เป็นต้น⁸ ขั้นตอนที่เป็นกุญแจสำคัญในกระบวนการดังกล่าวก็คือการ dephosphorylation โดย calcineurin เนื่องจากหากขาดขั้นตอนนี้จะทำให้ cNF-AT ไม่สามารถเคลื่อนเข้าสู่นิวเคลียสได้ ดังนั้นกระบวนการสังเคราะห์ cytokines ต่างๆจึงเกิดขึ้นไม่ได้ pimecrolimus ออกฤทธิ์ยับยั้ง calcineurin จึงทำให้เกิดการยับยั้งกระบวนการสร้างและหลั่ง cytokines ทั้งหมดรวมทั้งที่เกี่ยวกับกระบวนการอักเสบ

ส่วนในเซลล์อื่นๆ เช่น mast cell พบว่าก็ให้ผลเช่นเดียวกันคือ pimecrolimus ยับยั้ง degranulation ของ mast cells และยับยั้งการ expression ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ leukotriene และ cytokines หลายตัวที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน⁹



รูปที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ pimecrolimus (ASM)

pimecrolimus (ASM) ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ calcineurin ดังนั้นจึงทำให้เกิดกระบวนการยับยั้งการ transcription ของ cytokines ใน activated T cells

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ฤทธิ์ด้านการอักเสบ

Pimecrolimus ทั้งในรูปยาทาและยากินมีประสิทธิภาพในการต้านการอักเสบดังแสดงในตารางที่ 1 จากการศึกษพบว่า pimecrolimus ที่ความเข้มข้นในระดับนาโนโมลาร์สามารถยับยั้งการหลั่ง cytokines จากทั้ง T_H1 - และ T_H2 -subtypes⁷ นอกจากนี้ยังพบว่า pimecrolimus ยังยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบที่ถูกกระตุ้นโดย anti-immunoglobulin E แบบ dose-dependent เช่น ยับยั้งการหลั่ง histamine, tryptase จาก mast cell ของผิวหนัง ยับยั้งการหลั่ง β -hexosaminidase, serotonin และ tumor necrosis factor- α จากเซลล์ basophilic leukaemia 2H3 ของหนู¹⁰ และยังมีผลยับยั้งการเพิ่มของ co-receptors CD134 และ CD137 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นและการทำงานของ T cells¹¹

การศึกษาในสัตว์ทดลอง

ใน model ของ allergic contact dermatitis (ACD) เช่น ใน hypomagnesaemic hairless rats¹² ที่มีลักษณะอาการที่เกิดขึ้นคล้ายกับ atopic dermatitis ในคนพบว่า pimecrolimus ในรูปของยากิน (12.5 มก./กก. วันละครั้ง) หรือยาทา (สารละลาย 0.4% วันละ 2 ครั้ง) สามารถลดอาการดังกล่าวได้ ในรูปของยากินบรรเทาอาการ pruritus และผื่นคันได้อย่างสมบูรณ์ภายใน 2-4 วัน จากการตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังทาง histo- และ immunopathology และการตรวจนับจำนวน degranulated mast cells พบว่ากลับมาเหมือนภาวะปกตินอกจากนี้การให้ในรูปของยากินยังสามารถป้องกันการเกิดโรคได้ การศึกษาโดยชักนำให้เกิดการบวมบริเวณหูของหนูถีบจักร โดยสาร oxazolone¹³ พบว่าการให้ยาทา 0.004% ของ pimecrolimus ใน ethanol สามารถยับยั้งอาการดังกล่าวได้โดยมีประสิทธิภาพเท่ากับ

0.004% ของ dexamethasone ขณะที่ cyclosporin จะมีประสิทธิภาพที่ความเข้มข้นขนาด $>0.01\%$

การศึกษาในอาสาสมัคร

จากการศึกษาแบบ randomized, double-blind, vehicle-controlled ในอาสาสมัครจำนวน 16 คน โดยให้ pimecrolimus 1% ทาบริเวณแขนวันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าไม่ทำให้เกิดภาวะ atrophy ของผิวหนัง¹⁸ การทดลองแบบ randomised, nonblind, vehicle-controlled, multiple centre เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง pimecrolimus 0.2 และ 0.6% กับ betamethasone-17valerate 0.1% ในการรักษา contact dermatitis ที่เกิดจากการใช้สารละลาย nickel sulphate ในอาสาสมัครจำนวน 66 คน โดยให้ยาทาวันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 12 วัน พบว่า pimecrolimus 0.2% ให้ผลไม่แตกต่างกับยาหลอก ขณะที่ pimecrolimus 0.6% ให้ผลเทียบเท่ากับ betamethasone-17valerate 0.1%¹¹ และในการศึกษาแนวโน้มในการเกิดแพ้แสงจากการใช้ยาพบว่า การให้ pimecrolimus 1% นาน 24 ชั่วโมง ตามด้วยการฉายรังสี ultraviolet (UV) A และ UVB ในอาสาสมัคร 30 คนไม่พบอาการแพ้แสง¹⁷

ฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกัน

การศึกษาเปรียบเทียบฤทธิ์กดระบบภูมิคุ้มกันระหว่าง pimecrolimus และ tacrolimus^{18,19} โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ในโมเดลของหนูที่ทำการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ (graft-versus-host rat model) พบว่า pimecrolimus สามารถยับยั้งปฏิกิริยาการต่อต้านเนื้อเยื่อได้ด้วย potency ต่ำกว่า tacrolimus 66 เท่า และต่ำกว่า cyclosporin A 8 เท่า และในการศึกษาผลต่อการสร้าง antibodies ต่อเม็ดเลือดแดงของแกะในหนู พบว่า pimecrolimus มีความแรง (potency) ในการยับยั้งการสร้าง antibodies ต่ำกว่า tacrolimus 48 เท่า

ตารางที่ 1 ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ pimecrolimus จากการศึกษาดังกล่าว⁶

In vitro anti-inflammatory activity

- มีความสามารถในการจับกับ human recombinant macrophilin-12 binding protein ได้สูง ($IC_{50} = 1.8 \text{ nmol/L}$)⁷
- สามารถยับยั้ง (pimecrolimus-macrophilin-12 complex) calcineurin ของสมองวัวได้ ($k_i \approx 100 \text{ nmol/L}$)⁷
- ที่ความเข้มข้นระดับนาโนโมลาร์สามารถยับยั้งการสังเคราะห์ cytokines ชนิด T_H1 (IL-2, interferon- γ) และ T_H2 (IL-4, IL-10) ในกลุ่มเซลล์ที่ได้จากผิวหนังของผู้ป่วยที่มีผื่นภูมิแพ้ atopic dermatitis⁷
- ลดการหลั่งของสาร hexosaminidase ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของการอักเสบตัวหนึ่งจาก murine mast cell line CPH clone 12 ที่ถูกกระตุ้นด้วย IgE/antigen ($IC_{50} = 26.7 \text{ nmol/L}$)⁷
- ยับยั้งการหลั่งของ histamine and tryptase จาก mast cells ของผิวหนังของคนที่ถูกชักนำด้วย anti-IgE (maximum inhibition ที่ความเข้มข้น 500 nmol/L เท่ากับ 73 and 75% ตามลำดับ) และการหลั่ง histamine จาก basophils ของผิวหนังคน (maximum inhibition ที่ความเข้มข้น 500 nmol/L เท่ากับ 82%)¹⁰
- ยับยั้งการหลั่ง TNF- α จาก mast cell ของคนที่ถูกกระตุ้นด้วย calcium ionophore A23187 และ PMA (maximum inhibition ที่ความเข้มข้น 100 nmol/L เท่ากับ 90%)¹⁰
- ยับยั้งการ transcription ของ reporter gene (luciferase) ใน human IL-2 promoter ของ human T cell line Jurkat ที่ชักนำโดย PMA/PHA ($IC_{50} = 0.4 \text{ nmol/L}$)⁷
- ยับยั้งการ expression ของ receptor gene (luciferase) ใน human TNF- α ของ murine mast cell line CPH clone 12 ที่ถูกชักนำโดย FcERI ($IC_{50} = 100 \text{ nmol/L}$)⁷

In vivo anti-inflammatory activity

- การให้ pimecrolimus ในรูปยาเกินขนาด 12.5 และ 25 มก./กก. มีผลยับยั้งการหนาขึ้นของผิวหนังหนูที่ชักนำด้วย DNFB อย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่ cyclosporin มีผลยับยั้งในขนาด 50 มก./กก. เท่านั้น และ tacrolimus ในขนาด 25 มก./กก. ไม่เห็นผลใดใด¹⁴
- การให้ pimecrolimus ในรูปยาเกินขนาด 90 มก./กก. ในหนู mice ที่ได้รับสารแปลกปลอมครั้งแรก โดยให้ยา 2 ชม. ก่อน และ 4, 24, และ 48 ชม. หลังได้รับสาร พบว่าไม่มีผลยับยั้ง sensitisation แต่สามารถยับยั้ง elicitation ตามขนาดของยาตั้งแต่ 3-90 มก./กก. โดยให้ 2 ชม. ก่อนและ 4 ชม. หลังจากได้รับสารแปลกปลอมครั้งที่ 2 ($ED_{50} = 48 \text{ มก./กก.}$) ขณะที่ tacrolimus และ cyclosporin มีผลยับยั้ง sensitisation ได้ 71 and 60% ตามลำดับ pimecrolimus และ tacrolimus มีผลยับยั้ง elicitation ด้วยความแรงที่เท่ากัน ขณะที่ cyclosporin มีความแรงน้อยกว่า⁶
- การให้ pimecrolimus ทางใต้ผิวหนังขนาด 0.3 หรือ 1 มก./กก. ไม่มีผลต่อรูปแบบการทดลอง graft-versus-host reaction ในหนู ยาในขนาด 3 และ 9 มก./กก. มีผลยับยั้งเพียงเล็กน้อยต่อการเพิ่มน้ำหนักของต่อมน้ำเหลือง¹² แต่เห็นผลการยับยั้งตามขนาดของยาของ tacrolimus ที่ $ED_{50} = 0.3 \text{ มก./กก.}$, cyclosporin ที่ $ED_{50} = 2.5 \text{ มก./กก.}$ และ pimecrolimus ที่ $ED_{50} = 20 \text{ มก./กก.}$ ¹⁴
- การให้ pimecrolimus ในรูปยาเกินขนาด 15.6 มก./กก./วัน เป็นเวลา 14 วัน สามารถป้องกันการปฏิเสธอวัยวะได้นานกว่า 100 วันในหนูที่ได้รับ orthotopic allogenic kidney transplantation ขณะที่ cyclosporin และ tacrolimus ในรูปของยาเกินขนาด 5 และ 1 มก./กก./วัน ตามลำดับมีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน^{13,14}
- การให้ pimecrolimus ในรูปยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 1 มก./กก. สามารถบรรเทา focal ischaemic/ reperfusion injury ในหนูได้¹⁵
- การให้ pimecrolimus ในรูปยาเกินขนาดมากกว่า 30 มก./กก. หรือฉีดใต้ผิวหนังขนาดมากกว่า 1.5 มก./กก. มีผลยับยั้งการเกิดการอักเสบที่หูของหนู mice ได้¹³

DNFB = 2,4 dinitrofluorobenzene; ED_{50} = dose required for 50% of the maximal pharmacological effect; FcERI = high-affinity IgE receptore; IC_{50} = concentration required for 50% inhibition ; IgE = immunoglobulin E; IL = interleukin; k_i = inhibition constant; PHA = phytohaemagglutinin; PMA = phorbol myristate acetate; T_H = helper T lymphocyte; TNF- α = tumour necrosis factor- α

การศึกษาการยับยั้งระบบภูมิคุ้มกันโดยการให้ในรูปของยากินในโมเดลของหนูที่ทำ allogeneic kidney transplantation¹⁴ พบว่า pimecrolimus มีผลในการป้องกันการต่อต้านเนื้อเยื่อด้วย potency ที่ต่ำกว่า tacrolimus 15 เท่า และต่ำกว่า cyclosporin A 3 เท่า จากการศึกษาเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่า pimecrolimus มีผลในการกดระบบภูมิคุ้มกันภายในร่างกายต่ำกว่า tacrolimus และ cyclosporin A ซึ่งสะท้อนให้เห็นถึงผลข้างเคียงต่อระบบภูมิคุ้มกันภายในร่างกาย (systemic immunosuppression) ต่ำกว่า ซึ่งเชื่อว่าจะเกิดจากความสามารถในการละลายในไขมันของ pimecrolimus ที่สูงกว่าทำให้การผ่านเข้าผิวหนังไปยังระบบไหลเวียนต่ำกว่า จึงมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันต่ำกว่า

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมและการกระจาย

จากการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) พบว่าอัตราการดูดซึมยาทา pimecrolimus ผ่านผิวหนังเข้าสู่กระแสโลหิตต่ำกว่ายากุ่มอื่น ๆ เช่น corticosteroids, tacrolimus เป็นต้น ซึ่งชี้ให้เห็นถึงความเสี่ยงของ pimecrolimus ต่อการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบต่างๆ ของร่างกายต่ำมาก

การศึกษาในเด็กทารกอายุระหว่าง 3 เดือน - 1 ปี ที่มีอาการของโรคผิวหนังผื่นภูมิแพ้ atopic dermatitis ระดับปานกลางถึงรุนแรง ที่ได้รับการรักษาด้วยยาครีม pimecrolimus 1% พบว่าความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดต่ำมาก โดยไม่ขึ้นกับความรุนแรงของโรคหรือระยะเวลาในการรักษา²⁰ การศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีภาวะ atopic dermatitis ค่อนข้างรุนแรงได้รับการรักษาด้วยยาครีม pimecrolimus 1% เป็นเวลานานถึง 1 ปี พบว่าความเข้มข้นของยาในเลือด ณ เวลาต่างๆ ต่ำกว่าระดับที่จะวัดได้ การศึกษาในเด็กที่อายุระหว่าง 1-4 ปีที่มีอาการของโรคค่อนข้างรุนแรง และได้รับยาครีม pimecrolimus 1% ทาวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลานาน 3 สัปดาห์ พบว่าความเข้มข้นในเลือดสูงสุด (C_{max}) เท่ากับ $0.8 \mu\text{g/L}$ ความเข้มข้นของยาในเลือดในวันที่ 4, 22 อยู่ในช่วง $<0.5-1.8 \mu\text{g}$

/L จำนวนมากกว่าครึ่งหนึ่งของตัวอย่างมีความเข้มข้นต่ำกว่าที่จะวัดได้ เวลาที่จะถึง C_{max} (T_{max}) เฉลี่ยเท่ากับ 3.2 ชั่วโมง²¹

ในรูปของยากิน ภายหลังได้รับขนาด 5, 15, 30 หรือ 60 มก. เพียงครั้งเดียว ค่า T_{max} เฉลี่ย 0.7-1.4 ชั่วโมง การรับประทานขนาด 5, 10, 20, 40 หรือ 60 มก./วันติดต่อกันเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ค่า C_{max} และ AUC (area under curve) ขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ ที่ขนาด 60 มก./วันค่า C_{max} และ AUC มีค่าเท่ากับ $54.5 \mu\text{g/L}$ และ $589.8 \mu\text{g.h/L}$ ตามลำดับ⁶

เมตาโบลิซึมและการขับถ่ายยา

การให้ pimecrolimus ในรูปแบบของยาทา ไม่ถูกเมตาโบไลซ์หรือเปลี่ยนแปลงในระหว่างการซึมผ่านผิวหนัง ในรูปแบบของยารับประทาน เมื่อเข้าระบบไหลเวียนจะถูกเมตาโบไลซ์โดยเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 ที่ตับและขับออกทางอุจจาระ เมื่อให้รับประทานขนาด 5-60 มก. เพียงครั้งเดียว ค่าครึ่งชีวิตของการขับถ่าย (elimination half-life) เท่ากับ 30-40 ชั่วโมง ภายหลังได้รับขนาด 30 และ 60 มก. ค่า clearance เท่ากับ 71 และ 91 L/h และค่าปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) เท่ากับ 3452 และ 4830 L ตามลำดับ⁶

ประสิทธิภาพทางการรักษา

ในหลายการศึกษารายงานประสิทธิภาพของ pimecrolimus ในการรักษา atopic dermatitis ทั้งในผู้ใหญ่ เด็ก รวมทั้งเด็กทารก

การศึกษาในผู้ใหญ่

การศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 34 ราย โดยให้ยาครีม pimecrolimus ขนาด 1 % บริเวณแขนที่มีรอยแผลวันละ 1-2 ครั้ง เป็นเวลา 3 สัปดาห์²² เมื่อจบการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาทาวันละ 2 ครั้ง ความรุนแรงของผื่นลดลงประมาณร้อยละ 71.9 เปรียบเทียบกับยาหลอกซึ่งลดลงประมาณร้อยละ 10.3 และยังพบว่าเริ่มเห็นผลของการรักษาภายในวันที่ 2 หลังได้รับยา เมื่อเปรียบ

เทียบระหว่างผลทางการรักษาของการให้วันละครั้ง และวันละ 2 ครั้ง พบว่าการให้ยาวันละ 2 ครั้งจะมีประสิทธิภาพทางการรักษาที่ดีกว่า

การศึกษา randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter ในผู้ป่วยจำนวน 260 ราย²³ อายุระหว่าง 18-71 ปี ที่มีอาการ atopic dermatitis ในระดับความรุนแรงตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงมาก พบว่าการให้ยาครีม pimecrolimus ขนาดความเข้มข้น 0.2, 0.6 และ 1.0% ทาบริเวณที่มีร่องรอยแผล ยกเว้นบริเวณหน้าและลำคอ วันละ 2 ครั้ง มีประสิทธิภาพเหนือยาหลอก (vehicle) โดยประสิทธิภาพขึ้นกับขนาดความแรงของยา โดยพบว่าในขนาด 1.0% จะให้ประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุด

การศึกษาในทารกและเด็ก

จากสถิติซึ่งชี้ให้เห็นว่า ประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วย atopic dermatitis เป็นเด็กที่มีอายุประมาณ 1 ปี ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่การรักษาทุกประเภทต้องมีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในเด็กเล็ก การศึกษาแบบ randomized, double-blind, vehicle-controlled ในเด็กทารกอายุระหว่าง 3-23 เดือน จำนวน 186 รายที่มีภาวะ atopic dermatitis²³ ในระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลางเป็นเวลานาน 26 สัปดาห์ พบว่าการให้ยาครีม pimecrolimus ขนาด 1% ทาวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 6 สัปดาห์สามารถลดความรุนแรงของโรคได้ และเมื่อทำการสังเกตต่ออีก 20 สัปดาห์พบว่าสามารถควบคุมอาการของโรคได้อย่างต่อเนื่อง อาการแสดงทุกอย่างดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (EASI: Eczema Area and Severity Index, ADASI: Atopic Dermatitis Severity Index, IGA: Investigators Global Assessment scores)

การศึกษาในเด็กอายุระหว่าง 2-17 ปี แบบ randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicentres จำนวน 403 ราย เป็นเวลานาน 6 สัปดาห์²⁶ พบว่าการให้ยาครีม pimecrolimus ขนาด 1% ทาวันละ 2 ครั้ง สามารถลดอาการของโรค atopic dermatitis ได้ ภายใน 6

สัปดาห์ ค่า EASI ลดลงโดยเฉลี่ย 59% เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งลดลงเพียง 14% นอกจากนี้ยังพบว่าการรักษาด้วย pimecrolimus ทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้นด้วย

การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง pimecrolimus-based treatment strategy (ใช้ emollient เป็นประจำร่วมกับการใช้ยาครีม pimecrolimus 1% เมื่อเริ่มมีอาการหรืออาการแสดงของโรคผื่นภูมิแพ้ปรากฏ และใช้ topical steroid เมื่อ flare up) กับการรักษาแบบดั้งเดิม (conventional therapy คือการใช้ emollients เป็นประจำและใช้ topical steroid เมื่อ flare up) ในผู้ป่วยอายุระหว่าง 2-17 ปี จำนวน 713 ราย²⁷ เป็นระยะเวลา 1 ปี โดยแบ่งคนไข้เป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มควบคุม (conventional therapy) และกลุ่มที่ได้รับยา pimecrolimus (pimecrolimus-based therapy) โดยออกแบบการศึกษาเป็น 3 ระดับคือ เริ่มแรกกับผู้ป่วยมีผิวแห้ง คนไข้ทั้ง 2 กลุ่มได้รับ emollients เมื่อผู้ป่วยเริ่มมีอาการหรืออาการแสดงของ atopic dermatitis ปรากฏเช่นมีอาการคัน ผื่นแดง กลุ่มควบคุมได้รับยาหลอก (vehicle) ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งได้รับยาครีม 1% pimecrolimus ทาวันละ 2 ครั้ง เพื่อป้องกันการดำเนินของโรค หากโรคดำเนินต่อไปจนมี flare ทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับ topical corticosteroids (เลือกใช้เป็นตัวเลือกอันดับสองเมื่อมีอาการมากขึ้น) ภายหลัง 6 เดือนแรกพบว่า 61% ของกลุ่มที่ได้รับยาครีม pimecrolimus 1% ไม่เกิด eczematous flares ขณะที่กลุ่มควบคุมมีจำนวนเพียง 34.2% และเมื่อครบการศึกษาที่ 12 เดือนพบว่า 50.8% ของกลุ่ม pimecrolimus และ 28.3% ของกลุ่มควบคุมไม่มี eczematous flares นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับ pimecrolimus มีความจำเป็นในการใช้ยา corticosteroids ในการรักษาร่วมด้วยลดลง และระยะเวลาที่เกิด flares ครั้งแรกในกลุ่มที่ได้รับ pimecrolimus นานกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาในรูปแบบเดียวกันนี้ในเด็กทารกอายุระหว่าง 3-23 เดือน จำนวน 251 รายที่มีความรุนแรงของโรคตั้งแต่ระดับน้อยจนถึงมาก

เป็นระยะเวลา 1 ปี²⁵ พบว่าให้ผลเช่นเดียวกัน กล่าวคือยาครีม pimecrolimus 1% สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิด eczematous flares ใน 6 เดือนแรกของการใช้ยา ขณะที่ในกลุ่มควบคุมที่ได้รับ corticosteroids ต้องใช้ระยะเวลาถึง 2 เท่าจึงจะเห็นผลทางการรักษาเช่นเดียวกัน ทั้ง 2 การศึกษาซึ่งเป็นการศึกษาระยะยาวไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง และไม่มี ความแตกต่างของผลข้างเคียงที่พบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับยาครีม pimecrolimus 1% จากการศึกษาชิ้นนี้ชี้ให้เห็นว่า pimecrolimus สามารถชะลอหรือหยุดการดำเนินของโรคลงได้ และสามารถลดการใช้สเตียรอยด์ทั้งในเด็กเล็กและผู้ใหญ่โดยไม่มีผลข้างเคียงที่อันตราย

อาการไม่พึงประสงค์

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทุกวัยสามารถทนต่อยาครีม pimecrolimus 1% ได้ดี^{6,16,18,24-26}

ยาไม่มีผลข้างเคียงและความเป็นพิษค่อนข้างต่ำ ไม่ก่อให้เกิด atrophy ของผิวหนัง ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยมากที่สุดจากการใช้ยาเป็นปฏิกิริยาเฉพาะที่ เช่น ความรู้สึกร้อน แดง (application-site burning) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นระหว่างการใช้ยาครีม pimecrolimus 1% กับยาหลอก ผลข้างเคียงที่พบเมื่อเทียบระยะเวลาที่ใช้เท่ากัน ดังแสดงในตารางที่ 2

นอกจากนี้ยังพบว่า pimecrolimus ไม่ทำให้เกิดอาการแพ้แสง ไม่พบผลข้างเคียงต่อระบบต่างๆของร่างกาย และไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่ผิวหนัง

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาบริเวณตาหรือ mucous membranes ถึงแม้ว่าไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของปฏิกิริยากับแสงในระหว่างที่ใช้ pimecrolimus แต่แพทย์ควรแนะนำผู้ป่วยให้

ตารางที่ 2 ผลข้างเคียงจากการใช้ยา pimecrolimus 1% เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม²⁸

	Infants (6 months)		Children/teens (1 year)	
	Pimecrolimus (n=204)	Control (n=46)	Pimecrolimus (n=474)	Control (n=237)
Application-site burning	1	2	11	9
Application-site reaction NOS	1	2	3	4
Impetigo	7	7	9	27
Skin infection NOS	5	14*	7	8
Bronchitis NOS	7	6	13	14
Cough	17	10	19	12*
Upper respiratory tract infection NOS	23	22	6	6
Ear infection	8	14	4	5
Influenza	4	2	15	10
Nasopharyngitis	39	40	29	27
Pyrexia	32	22	15	12
Rhinitis NOS	14	12	8	9
Diarrhoea	17	19	9	5
Headache	0	0	23	22
Hypersensitivity NOS	9	2	7	10
Teething	30	25	0	0
Vomiting	10	5	7	9

(I-Kaplan-Meier estimates) x 100%

*p<0.05; NOS, not otherwise specified; all values are percentages

ป้องกันการถูกแสงเป็นระยะเวลานาน หรือไม่ควรได้รับแสงจาก solarium หรือได้รับการรักษาด้วย ultraviolet radiation (UVA และ UVB) ในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วย pimecrolimus

ขนาดและวิธีการใช้ยา

ยาครีม pimecrolimus 1% ได้รับการยอมรับจาก FDA ของสหรัฐอเมริกาเพื่อใช้ระยะสั้นและระยะยาวในการรักษาโรค atopic dermatitis ทั้งในทารก เด็กและผู้ใหญ่^{6,18}

ควรใช้ยาครีม pimecrolimus 1% ทาทันทีที่เริ่มมีอาการหรืออาการแสดงของโรคผิวหนังผื่นภูมิแพ้ปรากฏ โดยทาบริเวณผิวหนังที่มีอาการวันละ 2 ครั้ง ควรใช้ยาตามเท่าที่มีอาการหรืออาการแสดงอยู่ ควรหยุดเมื่อหายจากอาการ

ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงขนาดของยาในผู้ป่วยที่การทำงานของตับหรือไตบกพร่อง ไม่ควรใช้ทาบริเวณผิวหนังที่กำลังมีการติดเชื้อ หากมีการติดเชื้อ ควรรักษาการติดเชื้อนั้นให้หายก่อนที่จะเริ่มใช้ยาครีม pimecrolimus ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในทารกอายุต่ำกว่า 3 เดือน ข้อมูลการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร ดังนั้นการใช้จึงต้องระมัดระวังและเปรียบเทียบข้อดีข้อเสีย เช่น ระหว่างผลดีของการใช้รักษามารดาด้วยความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์ เนื่องจากยังไม่ทราบว่ายาขับออกทางน้ำนมหรือไม่การให้ยาในหญิงให้นมบุตรจึงควรเลือกระหว่างการหยุดให้นมบุตรกับการหยุดยา

โดยสรุปแล้ว จากการศึกษาในสัตว์ทดลองชี้ให้เห็นว่า pimecrolimus มีความจำเพาะต่อผิวหนังมากกว่า cyclosporine A และ tacrolimus ร่วมกับผลการศึกษาในคนพบว่า ยาครีม pimecrolimus 1% มีฤทธิ์ต้านการอักเสบในรูปแบบของยาทา รวมทั้งการที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายต่ำ แสดงให้เห็นว่ายาครีม pimecrolimus มีประสิทธิภาพและปลอดภัยในการรักษาภาวะอักเสบที่ผิวหนัง เช่น atopic dermatitis ทั้งในทารก เด็ก และผู้ใหญ่ และมีขอบเขตความปลอดภัยที่กว้าง ผู้ป่วยในทุกกลุ่มอายุสามารถทนต่อยา

ได้ดีและไม่มีรายงานผลข้างเคียงต่อระบบต่างๆ ของร่างกาย นอกจากนี้ยังไม่ทำให้ผิวหนังเกิด atrophy ซึ่งเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยจากการรักษาด้วย topical corticosteroids สามารถใช้ได้กับทุกพื้นผิวของร่างกายโดยเฉพาะบริเวณผิวหนังที่บอบบาง เช่น ใบหน้าหรือลำคอ

เอกสารอ้างอิง

1. Leung DYM, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361: 151-60.
2. Diepgen TL. Atopic dermatitis: the role of environmental and social factors, the European experience. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: S44-8.
3. Vitchayanond P et al. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in children from the Bangkok area using the ISAAC (International Study for Asthma and Allergy in Children) questionnaires. *J Med Assoc Thai* 1998; 81: 175-84
4. Hanifin JM, Chan S. Biochemical and immunologic mechanisms in atopic dermatitis: new targets for emerging therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 72-7.
5. Ellis C, Luger T, Abeck D, et al. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Brit J Dermatol* 2003; 148(Suppl.63): 3-10.
6. Wellington K, Jarvis B. Topical Pimecrolimus: A review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. *Drugs* 2002; 62: 817-40.
7. Grassberger M, Baumruker T, Enz A, et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *Br J Dermatol* 1999; 141: 264-73.
8. Rao A. NF-Atp: a transcription factor required for the co-ordinate induction of several cytokine genes. *Immunol Today* 1994; 15: 274-81.
9. Nghiem P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus: From clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 228-41.
10. Zuberbier T, Chong SU, Crunow K, et al. The ascomycin macrolactam pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) is a potent inhibitor of mediator release from human dermal mast cells and peripheral blood

- basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(2 Pt 1): 275-80.
11. Kalthoff E, Chung J, Grassberger M, et al. SDZ ASM 981 potentially inhibits the induction of coreceptors involved in the accessory cell-dependent activation of inflammation-mediating T cells. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 440.
12. Neckermann G, Bavandi A, Meingassner JG. Atopic dermatitis-like symptoms in hypomagnesaemic hairless rats are prevented and inhibited by systemic or topical SDZ ASM 981. *Br J Dermatol* 2000; 142: 669-79.
13. Meingassner JG, Grassberger M, Fahrngruber H, et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the topical and oral treatment of skin diseases: *in vivo* pharmacology. *Br J Dermatol* 1997; 137: 568-76.
14. Meingassner JG, Di Padova F, Hiestand P, et al. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981), in contrast to cyclosporin A and tacrolimus, is highly effective in animal models of skin inflammation but has only low activity in models indicating immunosuppressive potential. *J Eur Acad derma tol Venereol* 2001; 15(Suppl.): S214.
15. Bochen D, Rudin M, Sauter A. Calcineurin inhibitors FK506 and SDZ ASM 981 alleviate the outcome of focal cerebral ischemic/reperfusion injury. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 653-9.
16. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 507-13.
17. Queille-Roussel C, Graeber M, Thurston M. SDZ ASM 981 is the first non-steroid that suppresses established nickel contact dermatitis elicited by allergen challenge. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 349-50.
18. Eichenfield LF, Beck L. Elidel (pimecrolimus) cream 1%: A nonsteroidal topical agent for the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1153-68.
19. Stuetz A, Grassberger M, Meingassner JG. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981)- preclinical pharmacological profile and skin selectivity. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20: 233-41.
20. Harper J, Green A, Scott G, et al. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 781-7.
21. Van Leent EJM, Ebelin ME, Burtin P, et al. Low systemic exposure after repeated topical application of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) in patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 2002; 204: 63-8.
22. Van Leent EJM, Graber M, Thurston M, et al. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 805-9.
23. Luger T, van Leent EJM, Graber M, et al. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 788-94.
24. Ho V, Gupta A, Kaufmann R, et al. Safety and efficacy of the non-steroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr* 2003; 142: 155-62.
25. Kapp A, Papp A, Bingham A, et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 277-84.
26. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, 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.
27. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. Flare reduction in eczema with Elidel (children) multicenter investigator study group. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002; 110: e2.
28. Data on file, Novartis AG