

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16925>

EDN: seqiqo

Систематизация мирового опыта двух десятилетий применения мази такролимуса по незарегистрированным показаниям (off-label). Фундаментальные сведения о препарате, применение при витилиго и фиброзирующих заболеваниях соединительной ткани

© Петрунин Д.Д.

«ЛЕО Фармасьютикал Продактс», Москва, Россия

Созданный в 1990-е годы и вошедший в клиническую практику в первой декаде XXI в. препарат такролимуса в форме мази (известен во всех странах под торговым названием Протопик®) стал первым и наиболее активным представителем класса топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) и первой за полвека альтернативой топическим глюкокортикостероидам (ТГКС) по своей противовоспалительной активности. Уникальный механизм действия (селективный Т-клеточный иммуносупрессант) и отсутствие характерных для ТГКС побочных эффектов сделали его ценным инструментом в терапевтическом арсенале дерматологов. На сегодняшний день мазь такролимуса входит во все возможные международные и национальные клинические рекомендации по лечению атопического дерматита, являющегося единственным зарегистрированным показанием к применению, имея наивысший уровень доказательности (1A). К сожалению, по ряду причин, преимущественно коммерческого характера, компания-производитель не стала инвестировать в программу клинических испытаний, которые позволили бы зарегистрировать мазь такролимуса по другим показаниям; в то же время очевидно, что Т-клеточный иммунный ответ играет ключевую роль в патогенезе широкого спектра дерматозов и фармакодинамика такролимуса полностью отвечает задаче их лечения. В связи с этим за два минувших десятилетия независимыми исследователями были проведены сотни клинических исследований, включая высокодоказательные двойные слепые рандомизированные, обеспечившие доказательную базу, которая позволила включить мазь такролимуса в клинические рекомендации по широкому спектру незарегистрированных показаний. Цель данного обзора — систематизация упомянутого мирового опыта для повышения осведомленности о нем клиницистов и более рационального практического использования ценного клинического инструмента, коим является мазь такролимуса. В первой части данного обзора (вторая будет опубликована позднее) приведены общие сведения о мази такролимуса, включая историю разработки, фармакологические характеристики и особенности клинического применения, а также затронута проблема off-label применения препаратов. Будет проанализирована доказательная база по применению мази такролимуса для лечения витилиго и фиброзирующих заболеваний соединительной ткани.

Ключевые слова: мазь такролимуса; наружное применение; незарегистрированные показания

Конфликт интересов: Д.Д. Петрунин является сотрудником ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс».

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы автора.

Для цитирования: Петрунин Д.Д. Систематизация мирового опыта двух десятилетий применения мази такролимуса по незарегистрированным показаниям (off-label). Фундаментальные сведения о препарате, применение при витилиго и фиброзирующих заболеваниях соединительной ткани. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(5):XX–XX.
DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16925> EDN: seqiqo



DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16925>

EDN: seqiqo

Systematization of the two-decade world experience using tacrolimus ointment off-label. Fundamental information on the product, its use in vitiligo and fibrosing connective tissue diseases

© Dmitry D. Petrunin

LEO Pharmaceutical Products LLC, Moscow, Russia

Developed in the 1990s and introduced into clinical practice in the first decade of the 21st century, tacrolimus ointment (known worldwide under the trade name Protopic®) became the first and most potent member of the class of topical calcineurin inhibitors (TCIs) and the first alternative to topical glucocorticosteroids (TGCs) in terms of its anti-inflammatory activity in half a century. Its unique mechanism of action (selective T-cell immunosuppressant) and the absence of side effects typical of TGCs have made it a valuable tool in the therapeutic arsenal of dermatologists. Today, tacrolimus ointment is included in all possible international and national clinical guidelines for the treatment of atopic dermatitis, which is the only registered indication, and has the highest level of evidence (1A). Unfortunately, for a number of reasons, mostly commercial in nature, the manufacturer did not invest in a clinical trial program that would have allowed the registration of tacrolimus ointment for other indications. However, it is clear that the T-cell immune response plays a crucial role in pathogenesis of a wide range of dermatoses, and the pharmacodynamics of tacrolimus are well-suited for their treatment. In this regard, over the past two decades, hundreds of clinical studies have been conducted by independent investigators including well-designed double-blind randomized studies that have provided the evidence base for including tacrolimus ointment in the clinical guidelines for a wide range of off-label indications. The purpose of this review is to systematize the aforementioned global experience in order to raise awareness of clinicians and make more rational practical use of the valuable clinical tool, that is tacrolimus ointment. The first part of this review (the second part will be published later) provides general information on tacrolimus ointment including the history of its development, pharmacological characteristics and clinical applications as well as addressing off-label drug use. The evidence base for the use of tacrolimus ointment in the treatment of vitiligo and fibrosing connective tissue diseases will be analyzed.

Keywords: tacrolimus ointment; topical application; off-label indications

Conflict of interest: the author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source: the manuscript was prepared and published through funding at the place of the author's employment

For citation: Dmitry D. Petrunin. Systematization of the two-decade world experience using tacrolimus ointment off-label. Fundamental information on the product, its use in vitiligo and fibrosing connective tissue diseases. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(5):XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16925> EDN: seqiqo



Введение

С момента появления в дерматологической практике топических глюкокортикостероидов (ТГКС), революционизировавших лечение широчайшего спектра воспалительных, аллергических и аутоиммунных кожных болезней, появилось несколько новых важных классов наружных лекарственных средств, таких как ретиноиды, аналоги витамина D, ингибиторы Янус-киназ, ингибиторы фосфодиэстеразы, агонисты арилуглеводородных рецепторов и т.д. Среди них важное место занимают топические ингибиторы кальциневрина (ТИК), ставшие первой за 50 лет реальной альтернативой ТГКС по выраженности противовоспалительного и иммуносупрессивного эффекта, но не обладающие при этом характерными для глюкокортикостероидных гормонов побочными эффектами [1–4]. Первым и наиболее активным представителем класса ТИК стал такролимус в форме мази (Протопик®) [5, 6], зарегистрированный для лечения среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита в 2000 г. в Японии, в 2001 г. — в США, в 2002 г. — в ЕС и в 2011 г. — в Российской Федерации.

На сегодняшний день по применению мази такролимуса для лечения атопического дерматита накоплена огромная доказательная база, включающая несколько метаанализов, в которых обобщены данные множества качественных двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием в общей сложности десятков тысяч пациентов [6–11], что обеспечивает наивысший уровень доказательности с позиций доказательной медицины. Так, в российские федеральные клинические рекомендации по лечению атопического дерматита он входит с уровнем убедительности и достоверности рекомендаций 1А [12].

При этом в силу ряда причин, преимущественно коммерческого характера, компании — производители мази такролимуса и крема пимекролимуса (Астеллас и Новартис соответственно) не стали инвестировать в программу клинических испытаний этих препаратов для лечения других кожных заболеваний, что необходимо для регистрации новых показаний. В то же время механизм действия (селективная супрессия Т-клеточного иммунного ответа) патогенетически обосновывает применение ТИК при широком спектре других дерматозов, а накопленный клинический опыт, включая большое количество качественных рандомизированных исследований, проведенных независимыми группами ученых, говорит об эффективности и перспективности применения ТИК по многим другим показаниям, помимо атопического дерматита.

В 2013 и 2014 гг. профессорами О.Ю. Олисовой и соавт. [13] и Л.С. Кругловой и соавт. [14] были опубликованы два прекрасных обзора литературы, посвященных применению мази такролимуса по незарегистрированным показаниям (off-label). Аналогичные работы встречаются и в зарубежной литературе, например U.R. Hengge (2013) [15]. В то же время за минувшее десятилетие был накоплен большой массив новых клинических данных по этой теме, что актуализирует их систематизацию в новом обзоре.

Такролимус: общие сведения

Говоря о классе ингибиторов кальциневрина, необходимо охарактеризовать иммунофизиологическую роль ключевой мишени их действия — серин-треониновой фосфатазы кальциневрина, широко распростра-

ненной в клетках эукариот и играющей важную и многогранную биологическую роль. Кальциневрин имеет множество субстратов — это и факторы транскрипции (в частности, NFAT, FOXO, MEF2, TFEB), ряд рецепторов и их каналов, некоторые белки митохондрий, в том числе участвующие в регуляции процессов клеточной смерти, и микротрубулы, что обуславливает его важность для целого ряда систем и их функций, в числе которых можно отметить высшую нервную деятельность (обучение, память), физиологию сердечно-сосудистой системы, почек, развитие мышечных волокон и, конечно, иммунную систему [16–19].

Важнейшей с точки зрения человеческой физиологии и фармакодинамики лекарственных средств класса ингибиторов кальциневрина является роль данной фосфатазы в иммунном ответе. Активация Т-клеточного рецептора после презентирования антигена наивному Т-лимфоциту антиген-представляющей клеткой вызывает сигнальный каскад, активирующий фосфолипазу С-гамма, которая гидролизует фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат с образованием вторичных мессенджеров, диацилглицерола и инозитол-1,4,5-трисфосфата. Последний связывается с расположенными на эндоплазматическом ретикулеуме рецепторами и вызывает выход в цитоплазму ионов кальция. Повышение цитоплазматической концентрации кальция приводит к активации кальциневрина — образуется комплекс «кальциневрин + кальций + кальмодулин», который вызывает дефосфорилирование цитоплазматического фрагмента факторов транскрипции, относящихся к семейству NFAT (Nuclear Factor of Activated T-cells — ядерный фактор активированных Т-клеток). Следует отметить, что семейство факторов NFAT в своей гиперфосфорилированной форме является основным субстратом для кальциневрина в иммунных клетках, а также кардиомиоцитах и скелетных миоцитах. Дефосфорилирование NFAT вызывает конформационные изменения, делающие возможной транслокацию этих факторов в ядро клетки, а также повышает их аффинность к определенным последовательностям ДНК. После этого происходит транслокация NFAT в ядро, где фактор взаимодействует с регуляторными элементами, стимулируя экспрессию генов ключевых для Т-клеточного иммунного ответа цитокинов и хемокинов, в том числе IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, ИФН- γ , ФНО- α и т.д. Для того чтобы NFAT продолжал находиться в активированном состоянии, требуется постоянная активность кальциневрина; снижение уровня кальция в цитоплазме (например, при прекращении антигенной стимуляции) или фармакологическое ингибирование кальциневрина приводит к рефосфорилированию NFAT и его выведению из ядра клетки обратно в цитоплазму [19–23].

Исходя из описанного механизма очевидно, что ингибирование кальциневрина приведет к невозможности активации факторов NFAT и, таким образом, активации Т-лимфоцита, не давая развиться Т-клеточному иммунному ответу. Эта предпосылка легла в основу появления нового класса иммуносупрессивных средств — ингибиторов кальциневрина.

Первым представителем данного класса стал имеющий несколько отличающийся от такролимуса механизм действия, но приводящий к тому же результату — ингибированию кальциневрина — циклоспорин, открытый в 1976 г. Его применение в трансплантологии совершило настоящий переворот, поскольку он вызы-

вал мощную Т-клеточную супрессию, но при этом, в отличие от ранее применявшихся метотрексата, азатиоприна и пр., не обладал цитостатическими свойствами и практически не оказывал миелотоксического действия [20, 24, 25].

В 1983 г. японская компания «Фуджисава» открыла научно-исследовательскую лабораторию в научном парке Цукуба, ориентированную на поиск биологически активных метаболитов с иммуномодулирующими свойствами. Используя смешанную лимфоцитарную реакцию для оценки, данная лаборатория провела скрининг более 10 тыс. образцов метаболитов, продуцируемых полученными из почвы микроорганизмами, и в 1984 г. из образца почвы, взятого с горы Цукуба, был выделен представитель рода стрептомицетов *Streptomyces tsukubaensis* (вид получил название в честь горы, где он был обнаружен), который продуцировал макролидное соединение, продемонстрировавшее мощный иммуносупрессивный эффект. Данное соединение получило шифр FK506, а впоследствии — МНН такролимус (данное МНН де-факто является аббревиатурой, в которой Т взято от английского написания названия горы Tsukuba, -акрол- — макролид и -имус — иммуносупрессант) [1, 26, 27]. Кроме того, были выделены два макролидных соединения, продуцировавшихся штаммами *Streptomyces hygroscopicus* и также обладавших способностью ингибировать кальциневрин; однако они обладали гораздо меньшей иммуносупрессивной активностью, чем такролимус, в связи с чем их разработка была прекращена [28, 29]. Тем не менее в дальнейшем вид *St. hygroscopicus* был использован для получения соединения, которому было присвоено МНН пимекролимус. Несмотря на вдвое меньшую активность в сравнении с такролимусом (в одной публикации он был назван «минорным вариантом такролимуса» [4]), данный агент также нашел свое место в клинической практике [4, 30].

Хотелось бы внести некоторую терминологическую ясность в отношении термина «макролид», поскольку у врачей он чаще всего ассоциируется с антибиотиками. Макролидами называются химические соединения, имеющие в своей структуре макроциклическое кольцо атомов углерода, закрытое лактонизацией. Изначально термин «макролиды» был предложен R.B. Woodward для обозначения антибиотиков, имеющих макроциклическую лактонную структуру [31], однако в дальнейшем он приобрел более широкую трактовку [32–34]. При этом многие представители макролидов обладают иммуномодулирующим и противовоспалительным действием в дополнение к основному антибактериальному или противогрибковому. Так, широкий спектр подобных эффектов описан для таких антибиотиков, как эритромицин, кларитромицин, рокситромицин [35].

Возникает также вопрос: какой эволюционный смысл заложен в продукцию прокариотами соединений, ингибирующих кальциневрин? Дело в том, что данные продуценты конкурируют за среду обитания и пищевые ресурсы с эукариотами — грибами, использующими кальциневрин в своем клеточном цикле; ингибирование кальциневрина грибов препятствует их росту и дает конкурентное преимущество [4, 36, 37]. Собственно по этой причине препараты класса ингибиторов кальциневрина демонстрируют некоторый противогрибковый эффект в качестве «положительного побочного». Так, на ранних этапах изучения такролимуса было продемонстрировано, что он обладал высокой активностью

в отношении *Fusarium oxysporum* и *Aspergillus fumigatus*, но не имел активности против дерматофитов и дрожжей [38]. Позднее была обнаружена его активность в отношении грибов рода *Malassezia* [4, 39, 40], что повышает ценность такролимуса при лечении себорейного дерматита и разноцветного лишая off-label, а также атопического дерматита с поражением лица и шеи, где сенсibilизация к данным грибам играет особенно значимую роль [41].

Полученное учеными Фуджисавы соединение — такролимус — продемонстрировало очень высокую иммуносупрессивную активность *in vitro*: при сравнении способности подавлять смешанную лимфоцитарную реакцию с циклоспорином А и преднизолоном, значения IC₅₀ (ингибирующей концентрации, подавляющей реакцию на 50%) в модели на мышах получены значения 0,32 нмоль для такролимуса, 27 нмоль для циклоспорина и 17 нмоль для преднизолона, а в человеческой модели — соответственно 0,22 нмоль, 14 нмоль и 80 нмоль, т.е. иммуносупрессивная активность такролимуса превосходила таковую компараторов на порядки. В дальнейшем исследования по изучению способности ингибировать цитотоксическую реакцию Т-лимфоцитов за счет подавления экспрессии IL-2 и его рецептора дали значения IC₅₀ 0,1 нмоль для такролимуса и 10 нмоль для циклоспорина, т.е. активность такролимуса была в 100 раз выше [26, 38, 42].

Эти сведения заложили фундаментальные основы для системного применения такролимуса в трансплантологии — основную патогенетическую роль в отторжении трансплантата играют Т-клеточные реакции, опосредуемые CD8⁺ цитотоксическими лимфоцитами и «дирижерами» — Th1-клетками. В 1989 г. начались клинические испытания такролимуса в трансплантологии, и в 1993 г. он был впервые зарегистрирован под торговым наименованием Prograf®, став новой революцией в этой области медицины: его эффективность значительно превосходила предшественника — циклоспорин А [1, 43, 44]. В дальнейшем была продемонстрирована эффективность системной терапии такролимусом при широком спектре аутоиммунных заболеваний, включая дерматологические. Это, в принципе, было ожидаемо исходя из их Т-клеточного патогенеза [1, 45, 46]. Примечательно, что на ранних этапах изучения в отношении пимекролимуса также предпринимались попытки его системного применения, однако в дальнейшем от них отказались — пимекролимус применяется только наружно [47, 48].

Своего рода «счастливой случайностью» для дерматологии стал неожиданный положительный побочный эффект, наблюдавшийся у трансплантологических пациентов, которые получали системную терапию такролимусом, — при наличии фонового атопического дерматита или псориаза отмечалось выраженное их улучшение [1, 49]. На основании данного наблюдения зародилась концепция о наружном применении такролимуса для лечения различных кожных заболеваний, избегая при этом системных побочных эффектов. В 1996 г. начались клинические испытания такролимуса в форме мази, и в начале XXI в. он вышел на мировые рынки под торговым названием Protopic®. В торговые названия Програф® и Протопик® заложена определенная семантика: graf в названии системного препарата Prograf® взято от англ. graft (трансплантат), т.е. «Pro-graf» = «для трансплантата», а topic в назва-

нии Protopic® — от англ. topical (местный, наружный), т.е. «Pro-topic» = «для местного применения».

Каким же образом реализуется механизм действия такролимуса? Для проявления кальциневрин-ингибирующей активности он предварительно должен связаться с белком семейства иммуофилинов FKBP (FK Binding Protein = FK-связывающий белок, от исходного шифра такролимуса — FK506), также известном как иммуофилин-12 [4, 20, 49]. Для справки: иммуофилины — это эндогенные цитозольные пептидил-пролил цис/транс изомеразы (PPI), участвующие в процессах фолдинга протеинов и многих других клеточных функциях [20, 50]. Комплекс такролимус + иммуофилин-12 ингибирует кальциневрин, делая невозможным дефосфорилирование фактора активации транскрипции NFAT и, таким образом, его транслокацию в ядро, что предотвращает активацию лимфоцита и экспрессию широкого спектра провоспалительных цитокинов (рис. 1) [4, 20, 49]. Это принципиально отличает механизм действия такролимуса от механизма действия глюкокортикостероидов — последние являются неселективными иммуносупрессантами, а также вызывают множественные эндокринные и метаболические эффекты (рис. 2) [51, 52].

Различиями механизма действия объясняется важное отличие такролимуса от ТГКС — отсутствие характерных для ГКС побочных эффектов, в том числе атрофогенности и негативного влияния на морфофункциональные характеристики эпидермального барьера. В отличие от последних терапия мазью такролимуса приводит к улучшению структуры и толщины эпидермиса, не оказывает негативного влияния на синтез коллагена, повышает гидратацию, целостность и когезию рогового слоя, снижает в нем протеазную активность и его pH, приводит к уменьшению трансэпидермальной потери воды, положительно влияет на протяженность липидных мембран в межклеточных пространствах рогового слоя (табл. 1) [53, 54]. Это ценное свойство

дает возможность применять мазь такролимуса значительно более длительное время, чем ТГКС, в том числе для поддерживающей терапии, что важно для многих дерматозов с хроническим рецидивирующим течением.

В то же время мазь такролимуса обладает и некоторыми характерными для класса ТИК специфическими побочными эффектами. Наиболее типичными являются жжение и гиперемия кожи в первые дни лечения, наблюдаемые у многих пациентов. Их связывают с высвобождением нейромедиаторов, в частности субстанции P, из нейросекреторных гранул сенсорных нервных окончаний в коже — одним из предполагаемых механизмов становится фосфорилирование TRPV1, в дальнейшем, по мере истощения запасов нейромедиаторов, происходит нивелирование жжения и достигается противозудный эффект [55, 56]. Данный побочный эффект ограничивает возможность применения мази такролимуса в качестве стартовой терапии при островоспалительных процессах, где он может быть усугублен. В подобных случаях предпочтительно начинать лечение ТГКС с возможностью перехода на мазь такролимуса в дальнейшем.

Применение мази такролимуса по незарегистрированным показаниям (off-label)

Медицинской науке известны сотни болезней кожи, в основе патогенеза которых лежат нарушения Т-клеточного иммунного ответа, при которых применение селективного Т-клеточного иммуносупрессанта является научно обоснованным и клинически оправданным. Неудивительно, что появление класса ТИК вызвало большой интерес медицинского сообщества, приведший к накоплению опыта применения препаратов данного класса, выходящего далеко за рамки зарегистрированных в инструкции показаний. Накопленная на сегодняшний день доказательная база позволила включить мазь такролимуса в многочисленные клини-

Таблица 1. Влияние терапии ТГКС и мастью такролимуса (Протопик®) на различные параметры эпидермального барьера (на основании [53])
Table 1. Effect of TGCs and tacrolimus ointment (Protopic®) on various parameters of the epidermal barrier (based on [53])

Свойство	Метод/параметр	ТГКС	Такролимус
Структура и толщина эпидермиса	ОКТ	Отрицательно	Тенденция к положительно
Структура и толщина эпидермиса	УЗИ	Отрицательно	Положительно
Структура и толщина эпидермиса	Синтез коллагена	Отрицательно	Положительно
Целостность и когезия рогового слоя	Удаление липкой лентой/ТЭПВ	Отрицательно	Положительно
Целостность и когезия рогового слоя	Белки плотных контактов	Отрицательно	Нейтрально/ отрицательно < ТГКС
Протеолитическая активность в роговом слое	Активность протеаз	Отрицательно	Положительно
Эффект на pH	pH-метрия	Отрицательно	Положительно
Гидратация	Проводимость/корнеометрия	Положительно	Положительно
Липидные пластины	Биопсия/ТЭМ	Положительно	Положительно > ТГКС
Нарушение дифференцировки	Филаггрин и Na-ПКК	Отрицательно	Нейтрально/ положительно
Экспрессия антимикробных пептидов	ИФА	Отрицательно	Нейтрально/ положительно

Примечание. ОКТ — оптическая когерентная томография; ТЭМ — трансмиссионная электронная микроскопия; Na-ПКК — пирролидонкарбонат натрия; ИФА — иммуноферментный анализ.
Note. OCT — optical coherence tomography; TEM — transmission electron microscopy; Na-PCA — sodium pyrrolidone carbonate; ELISA — enzyme-linked immunosorbent assay.

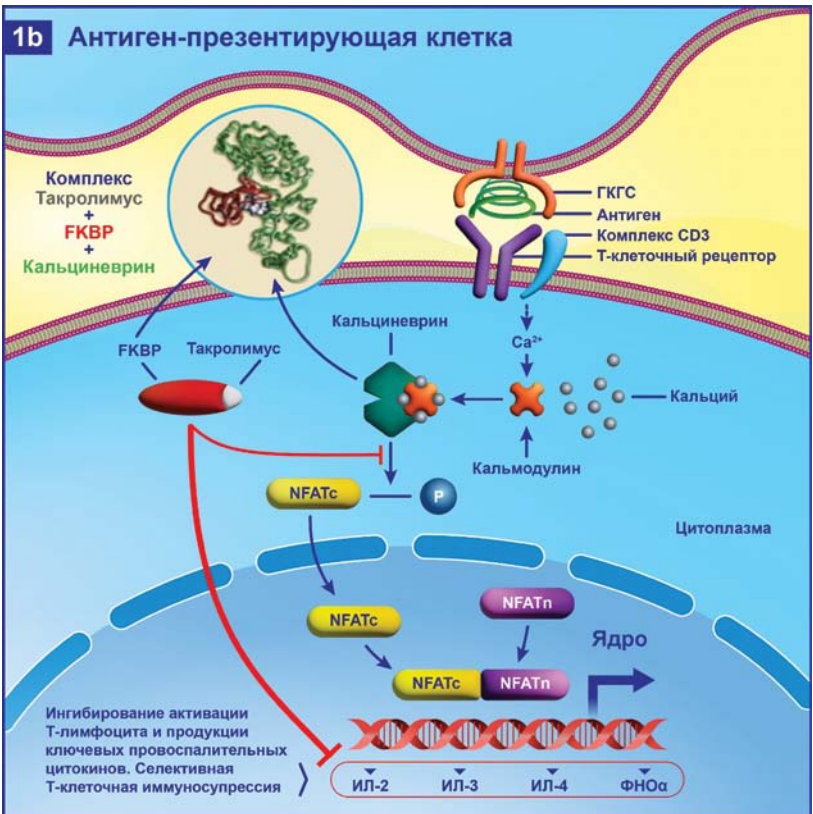


Рис. 1. Механизм действия такролимуса. Селективная Т-клеточная иммуносупрессия
Fig. 1. Tacrolimus mode of action. Selective T-cell immune suppression

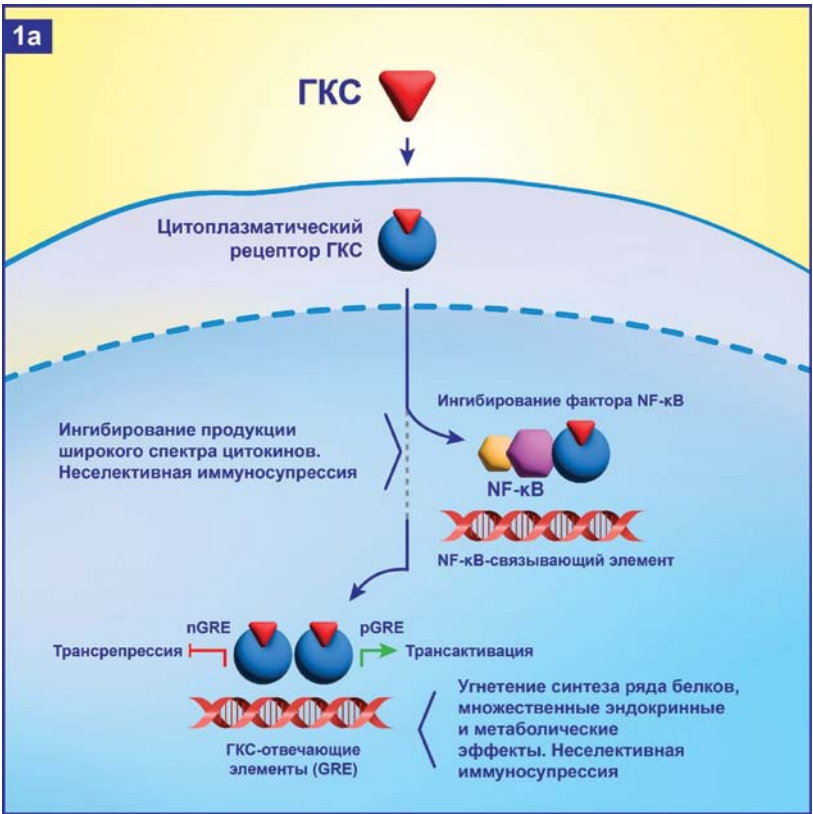


Рис. 2. Механизм действия глюкокортикостероидов. Неселективная иммуносупрессия, множественные эндокринные и метаболические эффекты
Fig. 2. Glucocorticosteroids mode of action. Non-selective immune suppression, multiple endocrine and metabolic effects

Таблица 2. Представленность мази такролимуса в клинических рекомендациях
Table 2. Representation of tacrolimus ointment in clinical guidelines

Клинические рекомендации	РОДВК [57]	Европейские [58–60]
Аутоиммунные фотодерматозы	—	Да
Баланопостит	—	Да
Буллезный пемфигоид	Нет	Да
Витилиго	Да	Да
Гнездная алопеция	Да	—
Гранулема кольцевидная	Да	—
Зуд	—	Да
Контактный дерматит	Да	Да
Красная волчанка	Да	Да
Красный плоский лишай	Нет	Да
Линейный IgA дерматоз	—	Да
Липоидный некробиоз	Да	—
Локализованная склеродермия	Да	Да
Пузырчатка	Нет	Да
Розацеа	Да	Да
Себорейный дерматит	Да	—
Склероатрофический лишай	Да	Да
Экзема	Да	Да*
Псориаз	Нет	Да

* Экзема кистей рук.
* Eczema of the hands.

Примечание. Проанализированы клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов, Европейской академии дерматологии и венерологии (EADV), Европейского дерматологического форума (EDF) и Немецкого общества дерматологов (DDG). «—» — клинических рекомендаций нет
Note. The clinical guidelines of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists, the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Dermatological Forum (EDF) and the German Society of Dermatologists (DDG) have been analyzed. «—» — no clinical guidelines available

ческие рекомендации, охватывающие множество нозологических единиц (табл. 2) [57–60].

Ниже будет представлена информация по накопленному опыту применения мази такролимуса при конкретных кожных заболеваниях.

Применение мази такролимуса при витилиго

Витилиго — хроническое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся появлением на различных участках тела депигментированных пятен и обесцвеченных волос вследствие разрушения и уменьшения количества меланоцитов в коже.

Хотя существует целый ряд теорий относительно патогенеза витилиго, включая оксидативную, нейрогуморальную и некоторые другие, в настоящее время ведущую роль отводят аутоиммунным механизмам — около 85% генов, ассоциированных с предрасположенностью к витилиго, кодируют гены, так или иначе связанные с иммунным ответом [61]. Основной с точки зрения патогенеза клеточной популяцией считаются аутореактивные CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты и продуцируемый ими ключевой цитокин ИНФ-γ, ин-

дуцирующий продукцию кератиноцитами хемокинов CXCL9 и CXCL10; последние необходимы для рекрутинга CD8+ лимфоцитов в очаги поражения [62, 63]. Более того, показатель рецидивирования витилиго в течение года после достижения репигментации составляет 40%. Это связывают с персистенцией в коже резидентных тканевых CD8+ Т-клеток памяти, реактивация которых приводит к возобновлению патологического процесса [63]. Таким образом, применение при витилиго ингибиторов кальциневрина как селективных Т-клеточных иммуносупрессантов является патогенетически обоснованным. Кроме того, витилиго обычно требует длительного лечения, в связи с чем отсутствие у мази такролимуса атрофогенного потенциала и эндокринных эффектов является безусловным преимуществом.

Из устных коммуникаций с сотрудниками коммерческих отделов компаний «Астеллас» и «ЛЕО Фарма» автору данного обзора известно, что в некоторых среднеазиатских странах СНГ выписка врачами мази такролимуса для лечения витилиго нередко превышала выписку по зарегистрированному показанию,

что говорит о высокой востребованности данной терапевтической опции.

Клинических исследований, посвященных применению мази такролимуса при витилиго, настолько много, что даже простое их перечисление не позволит уложиться в формат обзорной статьи, в силу этого акцент будет сделан на результаты метаанализов, систематизирующих накопленные клинические данные.

C.J. Aroga и соавт. провели систематический обзор рандомизированных клинических исследований для оценки эффективности и безопасности мази такролимуса при витилиго в моно- и комбинированной терапии [64]. Всего в анализ было включено 19 исследований, включавших 814 пациентов. Метаанализ двух исследований с использованием модели случайных эффектов показал, что комбинированная терапия такролимусом и узкополосным ультрафиолетом (NB-UVB) более эффективна, чем только NB-UVB, по критерию достижения $> 75\%$ репигментации (ОР — 1,34 (95%-й ДИ: 0,105–1,71); $p = 0,02$). Такролимус и стероиды обладают сходной эффективностью по данному критерию (ОР — 1,02 (95%-й ДИ: 0,19–5,51); $p = 0,98$). Метаанализ двух исследований показал, что комбинированная терапия фракционным лазером и такролимусом не превосходит монотерапию такролимусом по достижению репигментации $> 75\%$ (ОР — 2,11 (95%-й ДИ: 0,87–5,09); $p = 0,10$). Авторы констатируют, что сочетание такролимуса с другими методами лечения, такими как стероиды, фототерапия и лазерная терапия, может оказаться более эффективным, чем использование только такролимуса.

Метаанализ H.C. Chang и соавт. был посвящен сравнению эффективности ТИК и ТГКС (как классов) при витилиго. Были обработаны данные 11 исследований, включавших в общей сложности 509 пациентов [65]. В объединенном анализе эффективность ТИК по критерию достижения репигментации $> 50\%$ была ниже, чем у ТГКС (ОР — 0,72; 95%-й ДИ: 0,58–0,89), однако ТИК были сравнимы с ТГКС по критерию репигментации $> 75\%$ (ОР — 0,78; 95%-й ДИ: 0,56–1,10). В подгрупповом анализе, когда ТГКС были разделены на средней силы и сверхсильные, ТИК показали сходный эффект в отношении $> 50\%$ репигментации по сравнению с ТГКС средней силы. Кроме того, при лечении педиатрической группы не было выявлено разницы в репигментации $> 50\%$ и $> 75\%$ между ТГКС и ТИК. Анализ подгрупп по различным ТИК также дал схожие результаты. Сверхсильные ТГКС показали большую, чем ТИК, эффективность по критерию репигментации $> 50\%$, однако ТИК могут быть им более безопасной альтернативой, особенно при длительном применении.

В систематическом обзоре и метаанализе D.F. Suo и соавт. анализировалась эффективность мази такролимуса и эксимерного лазера 308 нм при лечении витилиго лица в монотерапии и в комбинации. Были обработаны данные 19 исследований ($n = 2085$) [66]. Было установлено, что комбинированная терапия мазью такролимуса и эксимерным лазером статистически значительно превосходит каждую из терапевтических опций в монотерапии ($p < 0,001$ по критерию показателя общего ответа для обоих сравнений).

Y. Dong и соавт. [67] посвятили свой метаанализ эффективности мази такролимуса при витилиго в сочетании с фототерапией, включив в него 11 исследований, охватывающих 588 пациентов. По сравнению

с одной только фототерапией, комбинированное лечение такролимусом и фототерапией значительно повысило частоту отличного ответа (репигментация $\geq 75\%$) (ОР — 1,40; 95%-й ДИ: 1,16–1,69; $p < 0,001$) и снизило частоту плохого ответа (репигментация $< 25\%$) (ОР — 0,37; 95%-й ДИ: 0,22–0,61; $p = 0,001$). Однако частота хорошего ответа (репигментация 50–75%) (ОР — 1,00; 95%-й ДИ: 0,59–1,69; $p = 1,000$) и умеренного ответа (репигментация 25–50%) (ОР — 0,91; 95%-й ДИ: 0,60–1,38; $p = 0,653$) существенно не различалась. Анализ подгрупп показал, что при локализации поражений на лице и проксимальных отделах конечностей комбинированное лечение имело более высокую частоту отличных ответов, чем только фототерапия. И NB-UVB, и эксимерный лазер, когда они применялись в комбинации с мазью такролимуса, приводили к значительно более высокой частоте отличных ответов, чем при использовании их в монотерапии. Метарегрессионный анализ показал, что дети имели более высокую частоту отличного ответа на лечение. Другие демографические и клинические переменные, включая пол, продолжительность заболевания, семейный анамнез и тип витилиго, не оказывали влияния на эффективность терапии. Комбинация мази такролимуса и фототерапии была более эффективна, чем одна только фототерапия, особенно при поражениях, расположенных на лице и проксимальных отделах конечностей.

В дополнение к описанным данным интересная экспериментальная работа, демонстрирующая гистологические различия у пациентов, получавших монотерапию узкополосным ультрафиолетом и комбинированную терапию NB-UVB и мазью такролимуса, была выполнена Y. Gauthier и соавт. [68]. Клинически в группе комбинированной терапии, помимо перифолликулярного и краевого паттерна, наблюдалась внутрифолликулярная репигментация. Гистологически в группе комбинированной терапии, помимо миграции меланоцитов из луковицы волосного фолликула, наблюдавшейся в группе монотерапии, впервые были обнаружены дермальные предшественники меланоцитов, расположенные в средней и поверхностной дерме. Авторы отмечают, что такролимус может не только потенцировать активацию волосных фолликулов и дермальных предшественников меланоцитов NB-UVB, но и защищать их от аутоиммунного разрушения в ходе миграции из дермы в эпидермис.

Еще один систематический обзор и метаанализ исходов лечения витилиго ТИК был проведен J.H. Lee и соавт. [69]. Критериями оценки было достижение слабого (репигментация $\geq 25\%$), умеренного ($\geq 50\%$) или выраженного ($\geq 75\%$) ответа на лечение. В анализ включено 46 исследований с общей выборкой 1499 пациентов. При монотерапии ТИК по меньшей мере слабый ответ был достигнут у 55,0% (95%-й ДИ: 42,2–67,8%) из 560 пациентов в 21 исследовании; по меньшей мере умеренный ответ — у 38,5% (95%-й ДИ: 28,2–48,8%) из 619 пациентов в 23 исследованиях; выраженный ответ — у 18,1% (95%-й ДИ: 13,2–23,1%) из 520 пациентов в 19 исследованиях при медианной продолжительности лечения 3 месяца (диапазон — 2–7 месяцев). В подгрупповом анализе при поражении лица и шеи по меньшей мере слабый ответ наблюдался у 73,1% пациентов (95%-й ДИ: 32,6–83,5%), а выраженный ответ — у 35,4% пациентов (95%-й ДИ: 24,9–46,0%). При использовании ТИК в комбинации

с фототерапией по меньшей мере слабый ответ был достигнут у 89,5% пациентов (95%-й ДИ: 81,1–97,9%), а выраженный ответ — у 47,5% пациентов (95%-й ДИ: 30,6–64,4%). Авторы заключают, что ТИК следует активно применять для лечения витилиго как в монотерапии, так и в комбинации с фототерапией.

Есть данные и о поддерживающей терапии витилиго мазью такролимуса по схеме 2 раза/нед. M. Cavalié и соавт. провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в которое были включены пациенты с витилиго, у которых ранее была достигнута $\geq 75\%$ репигментация [70]. Они получали терапию 0,1% мазью такролимуса ($n = 19$) или плацебо ($n = 16$) дважды в неделю в течение 24 недель. При анализе выборки пациентов, завершивших лечение согласно протоколу, было установлено, что повторная депигментация наблюдалась в 40% очагов у пациентов, получавших плацебо, и только в 9,7% — получавших мазь такролимуса ($p = 0,0075$), что говорит об эффективности данного подхода.

Применение мази такролимуса при фиброзирующих заболеваниях соединительной ткани

Среди дерматозов данной категории наибольший объем клинических данных по применению мази такролимуса получен для склероатрофического лишена и локализованной склеродермии.

Патогенез локализованной склеродермии многофакторный: основную роль отводят аутоиммунным нарушениям, избыточному отложению коллагена в коже и подкожной клетчатке, микроциркуляторным расстройствам. В результате воздействия триггерных факторов происходит активация Т-клеток и продукция ими ключевых профиброзных медиаторов, включая трансформирующий фактор роста- β , тромбоцитарный фактор роста, фактор роста соединительной ткани, интерлейкинов (IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, ИФН- γ), некоторых хемокинов. Это приводит к повышенному синтезу и отложению в коже и подкожной клетчатке коллагена и других компонентов соединительной ткани, нарушению регуляции матриксных металлопротеиназ, ответственных за деградацию коллагена, нарушению микроциркуляции. Характерная гистопатологическая картина — преобладание лимфоцитарного инфильтрата из CD4+ Т-клеток и предрасположенность страдающих склеродермией пациентов к другим аутоиммунным заболеваниям [71, 72]. Склероатрофический лишень рассматривается многими авторами как разновидность локализованной склеродермии с преимущественным поражением кожи гениталий и имеет схожий патогенез [71, 72]. Таким образом, медикаментозное подавление Т-клеточного звена отвечает патогенетическим особенностям данной патологии.

Первое описание клинического исследования применения мази такролимуса при локализованной склеродермии принадлежит G. Mancuso и R.M. Berdondini [73]. Под наблюдением находилось 7 пациентов, которые в течение 3 месяцев наносили на одни очаги склеродермии мазь такролимуса 0,1% 2 раза/день, а на другие — вазелиновую мазь (контроль). Через 3 месяца у всех 7 пациентов было отмечено полное разрешение ранних и значительное улучшение поздних очагов (последние размягчились, но сохранились атрофические и рубцовые измене-

ния), подвергнутых лечению такролимусом. В очагах, на которые наносился вазелин, динамики не наблюдалось.

В дальнейшем полученные результаты были подтверждены в ходе двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования E.B. Kroft и соавт. со схожим дизайном, где 10 пациентов с бляшечной формой локализованной склеродермии получали лечение мазью такролимуса и вазелином (контроль) в течение 4 месяцев [74]. В очагах, на которые наносился такролимус, была отмечена положительная динамика, при этом различия с вазелином были статистически значимыми на основании оценки клинических признаков ($p = 0,019$) и на основании данных дюрометрии ($p < 0,005$).

Наконец C. Stefanaki и соавт. было проведено открытое исследование ($n = 13$) наружной терапии локализованной склеродермии 0,1% такролимусом дважды в день, дополнительно проводилось иммуногистохимическое исследование [75]. У 4 пациентов улучшение составило менее 25%, у 2 — 50–70%, а у остальных 7 — более 70%. Пациенты с плотными застарелыми очагами поражения отвечали на лечение хуже, чем пациенты с менее плотными и более эритематозными очагами. У пациентов с легкой и умеренной степенью фиброза гистологически чаще наступало улучшение после лечения, а лимфоцитарный инфильтрат уменьшался независимо от исходной степени до лечения. Был сделан вывод, что наружная терапия такролимусом может использоваться у пациентов с локализованной склеродермией, особенно с ранними воспалительными поражениями, даже в качестве терапии первой линии.

Значительно больший объем клинических данных накоплен по применению мази такролимуса для лечения склероатрофического лишена.

U.R. Hengge и соавт. было проведено многоцентровое (10 центров) исследование II фазы по изучению эффективности и безопасности мази такролимуса при лечении длительно текущего активного склероатрофического лишена [76]. В исследование было включено 84 пациента в возрасте от 5 до 85 лет с гистологически подтвержденным заболеванием, все они получили лечение мазью такролимуса 0,1% дважды в день в течение 16 недель. Первичная конечная точка (полное разрешение симптомов) была достигнута у 43% пациентов через 24 недели лечения, частичное разрешение — у 34% пациентов. Максимальный эффект наступил между 10-й и 24-й неделями терапии. Лечение привело к значительному уменьшению общей площади поражения ($p < 0,01$) и значительному снижению общего балла симптомов ($p < 0,005$). Серьезных побочных явлений не наблюдалось. За период дальнейшего наблюдения было отмечено три (9%) рецидива. Авторы сделали вывод, что мазь такролимуса является эффективной и безопасной терапевтической опцией для лечения склероатрофического лишена.

Другое проспективное исследование II фазы, проведенное A.K. Ebert и соавт., было посвящено изучению применения мази такролимуса в качестве адъювантной терапии у 20 мальчиков (средний возраст — 9,7 года) с гистологически подтвержденным склероатрофическим лихеном, подвергшихся хирургическим вмешательствам на пенисе (полное иссечение крайней

плоти) [77]. Мазь такролимуса 0,1% наносилась в послеоперационный период на головку пениса и меатус дважды в день в течение 3 недель. В ходе дальнейшего наблюдения медианной продолжительностью 13 месяцев было зафиксировано два рецидива, которые были полностью купированы после повторного 3-недельного курса мази такролимуса.

Две работы S. Mazzilli и соавт. [78] и Y. Li и соавт. [79] были посвящены применению 0,03% мази такролимуса для лечения склероатрофического лишена вульвы у детей (девочки в возрасте 4–9 лет ($n = 10$) и 4–11 лет ($n = 14$) соответственно). В обеих публикациях отмечена эффективность и безопасность лечения.

D. Funaro и соавт. [80] опубликовали результаты рандомизированного двойного слепого проспективного исследования с участием 55 женщин со склероатрофическим лихеном вульвы, которых в течение 3 месяцев лечили 0,1% мазью такролимуса или 0,05% клобетазола пропионата. Значимое улучшение было отмечено в обеих группах, однако эффективность была выше в группе клобетазола ($p < 0,002$). До этого схожие результаты были получены A.T. Goldstein и соавт. при сравнении клобетазола с кремом пимекролимуса: эффективность клобетазола также оказалась выше, чем ТИК [81]. В то же время остается открытым вопрос безопасности ТГКС IV класса активности, особенно при долгосрочном лечении.

В этом контексте представляют интерес работы, посвященные применению мази такролимуса для длительной поддерживающей терапии склероатрофического лишена. Так, в упомянутом выше исследовании Y. Li и соавт. [79] после основного 16-недельного курса лечения 9 из 14 пациенток продолжили получать мазь такролимуса 0,03% дважды в неделю в течение 6 месяцев. За время наблюдения рецидивы были отмечены у 4 из 5 пациенток, получивших только основной курс лечения, и лишь у 2 (22%) из 9, получавших поддерживающую терапию. В другом исследовании A. Kyriakou и соавт. мужчины, страдающие склероатрофическим лихеном гениталий и ответившие на стартовую терапию клобетазола пропионатом в течение 8 недель, до 20-й недели получали поддерживающую терапию 0,1% кремом метилпреднизолона ацепоната дважды в неделю ($n = 17$) или 0,1% мазью такролимуса 1 раз/день ($n = 20$) [82]. К концу лечения в обеих группах было отмечено значимое снижение индекса DLQI и среднего балла по визуальной аналоговой шкале, средний балл IGA остался равным нулю, значимых различий между группами сравнения не было.

Заслуживающее внимания исследование, посвященное эффективности 0,1% мази такролимуса при склероатрофическом лихене аногенитальной и экстрагенитальной локализации, было проведено G.W. Kim и соавт. [83]. В исследование были включены соответственно 10 и 6 пациентов. Объективный ответ на лечение был достигнут у 9 из 10 пациентов с генитальной локализацией и только у 1 из 6 (частичный) — с экстрагенитальной. Авторы пришли к заключению, что мазь такролимуса является эффективным средством лечения склероатрофического лишена гениталий, однако не может быть рекомендована при экстрагенитальной локализации.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют утверждать, что мазь такролимуса является ценной терапевтической опцией для лечения склероатрофического лишена с аногенитальной локализацией у детей и взрослых, в том числе для длительной поддерживающей терапии. Эффект лечения при экстрагенитальной локализации представляется маловероятным.

Заключение

За прошедшие 25 лет с момента внедрения мази такролимуса в клиническую практику препарат прочно занял свое место в арсенале дерматологов и смежных специалистов. В этой части обзора подробно рассмотрены история создания и этапы разработки мази такролимуса, что позволило проследить эволюцию взглядов на возможности и ограничения топических ингибиторов кальциневрина. Особое внимание уделено фармакологическим характеристикам препарата, включая его механизм действия, фармакокинетику и взаимодействие с клетками-мишенями.

Механизм действия ТИК — селективная иммуносупрессия Т-клеточного иммунного ответа — обуславливает эффективность при лечении широкого спектра дерматозов, в основе патогенеза которых лежит активация тех или иных субпопуляций Т-лимфоцитов.

Важной частью обзора стало обсуждение проблемы применения off-label лекарственных средств в дерматологии, что отражает современные тенденции персонализированной медицины и стремление к расширению терапевтических возможностей для пациентов с хроническими и рецидивирующими кожными заболеваниями. На примере витилиго и фиброзирующих заболеваний соединительной ткани была проведена глубокая оценка доказательной базы по использованию мази такролимуса вне зарегистрированных показаний. Анализ многочисленных клинических исследований, включая рандомизированные контролируемые испытания, подтверждает эффективность препарата при указанных дерматозах, а также его благоприятный профиль безопасности при длительном применении у взрослых и детей. Это позволяет рассматривать мазь такролимуса как одну из важных альтернативных терапевтических опций, особенно в случаях, когда стандартные методы лечения оказываются недостаточно эффективными или сопряжены с риском развития нежелательных явлений.

В перспективе можно ожидать существенное расширение арсенала средств наружной иммуносупрессивной терапии: проходят клинические исследования и внедряются в практику топические ингибиторы Янус-киназ, фосфодиэстеразы-4, агонисты арил-гидрокарбоновых рецепторов и т.д., демонстрирующие схожую клиническую эффективность, однако важная роль мази такролимуса будет сохраняться еще в течение долгого времени, поскольку накопленная за 25 лет огромная доказательная база по данному препарату делает достижение сопоставимого объема клинических данных сложной задачей, требующей масштабных инвестиций и многих лет изучения. ■

Литература/References

1. Ruzicka T, Reitamo S (eds). Tacrolimus Ointment: A Topical Immunomodulator for Atopic Dermatitis. Springer Berlin Heidelberg, 2004. 279 p.
2. Ruzicka T, Assmann T, Homey B. Tacrolimus: the drug for the turn of the millennium? Arch Dermatol. 1999;135(5):574–580. doi: 10.1001/archderm.135.5.574
3. Fleischer AB Jr. Treatment of atopic dermatitis: role of tacrolimus ointment as a topical noncorticosteroidal therapy. J Allergy Clin Immunol. 1999;104(3Pt2):S126–130. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70055-2
4. 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(2):228–241. doi: 10.1067/mjd.2002.120942
5. Remitz A, De Pità O, Mota A, Serra-Baldrich E, Vakirlis E, Kapp A. Position statement: topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(12):2074–2082. doi: 10.1111/jdv.15272
6. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AF, Ishii HA, da Silva EM. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(7):CD009864. doi: 10.1002/14651858.CD009864.pub2
7. Yan J, Chen SL, Wang XL, Zhou W, Wang FS. Meta-analysis of tacrolimus ointment for atopic dermatitis in pediatric patients. Pediatr Dermatol. 2008;25(1):117–120. doi: 10.1111/j.1525-1470.2007.00600.x
8. El-Batawy MM, Bosseila MA, Mashaly HM, Hafez VS. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. J Dermatol Sci. 2009;54(2):76–87. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.02.002
9. Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Dermatolog Treat. 2010;21(3):144–156. doi: 10.3109/09546630903401470
10. Svensson A, Chambers C, Gånemo A, Mitchell SA. A systematic review of tacrolimus ointment compared with corticosteroids in the treatment of atopic dermatitis. Curr Med Res Opin. 2011;27(7):1395–1406. doi: 10.1185/03007995.2011.582483
11. Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol. 2011;164(2):415–428. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10030.x
12. Атопический дерматит: клинические рекомендации (ID:265). М.: Минздрав России, 2021. [Atopic dermatitis: clinical recommendations (ID:265). Moscow: Ministry of Health of Russia; 2021. (In Russ.)]
13. Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Мураховская Е.К., Кескин Г.М., Олисов А.О., Давидович М.И., и др. Такролимус в терапии различных дерматозов. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013;16(5):57–61. [Olisova OY, Kochergin NG, Murakhovskaya EK, Keskin GM, Olisov AO, Davidovich MI, et al. Tacrolimus in the treatment of different skin diseases. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2013;16(5):57–61. (In Russ.)] doi: 10.17816/dv36878
14. Круглова Л.С., Жукова О.В., Стрелкович Т.И. Практика применения такролимуса в лечении распространенных хронических дерматозов. Клиническая дерматология и венерология. 2014;12(2):10–14. [Kruglova LS, Zhukova OV, Strelkovich TI. Practical application of tacrolimus in treatment of common chronic dermatoses. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2014;12(2):10–14. (In Russ.)]
15. Hengge UR. Off-label indications for topical tacrolimus. Hautarzt. 2013;64(10):752–756. doi: 10.1007/s00105-013-2594-1
16. Rusnak F, Mertz P. Calcineurin: form and function. Physiol Rev. 2000;80(4):1483–1521. doi: 10.1152/physrev.2000.80.4.1483
17. Hemenway CS, Heitman J. Calcineurin. Structure, function, and inhibition. Cell Biochem Biophys. 1999;30(1):115–151. doi: 10.1007/BF02737887
18. Creamer TP. Calcineurin. Cell Commun Signal. 2020;18(1):137. doi: 10.1186/s12964-020-00636-4
19. Chen L, Song M, Yao C. Calcineurin in development and disease. Genes Dis. 2021;9(4):915–927. doi: 10.1016/j.gendis.2021.03.002
20. Erdmann F, Weiward M. Calcineurin inhibitors: status quo and perspectives. Biomol Concepts. 2011;2(1–2):65–78. doi: 10.1515/bmc.2011.011
21. Lücke C, Weiward M. Insights into immunophilin structure and function. Curr Med Chem. 2011;18(35):5333–5354. doi: 10.2174/092986711798194324
22. Kiani A, Rao A, Aramburu J. Manipulating immune responses with immunosuppressive agents that target NFAT. Immunity. 2000;12(4):359–372. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80188-0
23. Rao A, Luo C, Hogan PG. Transcription factors of the NFAT family: regulation and function. Annu Rev Immunol. 1997;15:707–747. doi: 10.1146/annurev.immunol.15.1.707
24. Kahan BD. Cyclosporine: a revolution in transplantation. Transplant Proc. 1999;31(1–2A):14S–15S. doi: 10.1016/s0041-1345(98)02074-0
25. Colombo D, Ammirati E. Cyclosporine in transplantation — a history of converging timelines. J Biol Regul Homeost Agents. 2011;25(4):493–504.
26. Goto T, Kino T, Hatanaka H, Nishiyama M, Okuhara M, Kohsaka M, et al. Discovery of FK-506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. Transplant Proc. 1987;19(5 Suppl 6):4–8.
27. Kino T, Goto T. Discovery of FK-506 and update. Ann N Y Acad Sci. 1993;23:685:13–21. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb35846.x
28. Hatanaka H, Iwami M, Kino T, Goto T, Okuhara M. FR-900520 and FR-900523, novel immunosuppressants isolated from a *Streptomyces*. I. Taxonomy of the producing strain. J Antibiot (Tokyo). 1988;41(11):1586–1591. doi: 10.7164/antibiotics.41.1586
29. Hatanaka H, Kino T, Miyata S, Inamura N, Kuroda A, Goto T, et al. FR-900520 and FR-900523, novel immunosuppressants isolated from a *Streptomyces*. II. Fermentation, isolation and physico-chemical and biological characteristics. J Antibiot (Tokyo). 1988;41(11):1592–1601. doi: 10.7164/antibiotics.41.1592
30. Bochelen 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(2):653–659.
31. Woodward RB. Struktur und Biogenese der Makrolide. Eine neue Klasse von Naturstoffen. Angew Chem. 1957;69:50–58.
32. Masamune S, Bates GS, Corcoran JW. Macrolides. Recent progress in chemistry and biochemistry. Angew Chem Int Ed Engl. 1977;16(9):585–607. doi: 10.1002/anie.197705851
33. Omura S (ed.). Macrolide antibiotics. Chemistry, biology and practice. 2nd ed. San Diego: Elsevier Science, 2002.
34. Малова И.О., Петрунин Д.Д. Натамицин — противогрибковое средство класса полиеновых макролидов с необычными свойствами. Вестник дерматологии и венерологии. 2015;91(3):161–184. [Malova IO, Petrunin DD. Natamycin — antimycotic of polyene macrolides class with unusual properties. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2015;91(3):161–184. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2015-91-3-161-184
35. Zimmermann P, Ziesenitz VC, Curtis N, Ritz N. The Immunomodulatory Effects of Macrolides-A Systematic Review of the Underlying Mechanisms. Front Immunol. 2018;9:302. doi: 10.3389/fimmu.2018.00302
36. Foor F, Parent SA, Morin N, Dahl AM, Ramadan N, Chrebet G, et al. Calcineurin mediates inhibition by FK506 and cyclosporin of recovery from alpha-factor arrest in yeast. Nature. 1992;360(6405):682–684. doi: 10.1038/360682a0

37. Arndt C, Cruz MC, Cardenas ME, Heitman J. Secretion of FK506/ FK520 and rapamycin by *Streptomyces* inhibits the growth of competing *Saccharomyces cerevisiae* and *Cryptococcus neoformans*. *Microbiology* (Reading). 1999;145(Pt8):1989–2000. doi: 10.1099/13500872-145-8-1989
38. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot* (Tokyo). 1987;40(9):1249–1255. doi: 10.7164/antibiotics.40.1249
39. Nakagawa H, Etoh T, Yokota Y, Ikeda F, Hatano K, Teratani N, et al. Tacrolimus Has Antifungal Activities against *Malassezia furfur* Isolated from Healthy Adults and Patients with Atopic Dermatitis. *Clin Drug Invest*. 1996;12:244–250. doi: 10.2165/00044011-199612050-00003
40. Sugita T, Tajima M, Ito T, Saito M, Tsuboi R, Nishikawa A. Antifungal activities of tacrolimus and azole agents against the eleven currently accepted *Malassezia* species. *J Clin Microbiol*. 2005;43(6):2824–2829. doi: 10.1128/JCM.43.6.2824-2829.2005
41. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(1):125–136. doi: 10.1016/j.jaad.2008.07.058
42. Kino T, Hatanaka H, Miyata S, Inamura N, Nishiyama M, Yajima T, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot* (Tokyo). 1987;40(9):1256–1265. doi: 10.7164/antibiotics.40.1256
43. Ong SC, Gaston RS. Thirty Years of Tacrolimus in Clinical Practice. *Transplantation*. 2021;105(3):484–495. doi: 10.1097/TP.0000000000003350
44. Letko E, Bhol K, Pinar V, Foster CS, Ahmed AR. Tacrolimus (FK 506). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83(3):179–189. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62636-1
45. Sádaba B, Azanza JR, García Quetglas E, Fernández V. Treatment with tacrolimus in autoimmune diseases. *Rev Med Univ Navarra*. 2004;48(3):24–38.
46. Dai A, Kim SJ. Systemic calcineurin inhibitors tacrolimus and voclosporin: A review of off-label dermatologic uses. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(2):358–367. doi: 10.1016/j.jaad.2023.05.074
47. Wolff K, Fleming C, Hanifin J, Papp K, Reitamo S, Rustin M, et al. Efficacy and tolerability of three different doses of oral pimecrolimus in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2005;152(6):1296–1303. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06674.x
48. Gottlieb AB, Griffiths CE, Ho VC, Lahfa M, Mrowietz U, Murrell DF, et al. Oral pimecrolimus in the treatment of moderate to severe chronic plaque-type psoriasis: a double-blind, multicentre, randomized, dose-finding trial. *Br J Dermatol*. 2005;152(6):1219–1227. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06661.x
49. Gupta AK, Adamiak A, Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2002;16(2):100–114. doi: 10.1046/j.1468-3083.2002.00380.x
50. Fischer G, Aumüller T. Regulation of peptide bond cis/trans isomerization by enzyme catalysis and its implication in physiological processes. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2003;148:105–150. doi: 10.1007/s10254-003-0011-3
51. Barnes PJ. Glucocorticosteroids. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;237:93–115. doi: 10.1007/164_2016_62
52. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(1):15–31. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.002
53. Круглова Л.С., Петрунин Д.Д. Влияние наружной противовоспалительной терапии на морфофункциональные характеристики эпидермального барьера. Оптимизация схем лечения atopического дерматита. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018;94(4):73–82. [Kruglova LS, Petrunin DD. Impact of topical anti-inflammatory therapy on morpho-functional characteristics of epidermal barrier. Optimization of atopic dermatitis treatment schedules. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(4):73–82. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-4-73-82
54. Петрунин Д.Д. Медикаментозная терапия с точки зрения влияния на морфофункциональные характеристики эпидермального барьера. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(1):59–76. [Petrunin DD. Pharmacotherapy: Its impact on morphofunctional characteristics of the epidermal barrier. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(1):59–76. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-1-59-76
55. Ständer S, Ständer H, Seeliger S, Luger TA, Steinhoff M. Topical pimecrolimus and tacrolimus transiently induce neuropeptide release and mast cell degranulation in murine skin. *Br J Dermatol*. 2007;156(5):1020–1026. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07813.x
56. Pereira U, Boulais N, Lebonvallet N, Pennec JP, Dorange G, Misery L. Mechanisms of the sensory effects of tacrolimus on the skin. *Br J Dermatol*. 2010;163(1):70–77. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09757.x
57. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов. URL: <https://cnikvi.ru/klinicheskie-rekomendacii-rossijskogo-obshchestva/>
58. EADV clinical guidelines. URL: <https://eadv.org/publications/clinical-guidelines/>
59. EDF Guidelines and consensus statements. URL: <https://www.guidelines.edf.one/edf-guidelines-and-consensus-statements>
60. Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) Medizinische Leitlinien zu dermatologischen Themen. URL: <https://derma.de/leitlinien/>
61. Spritz RA, Santorico SA. The Genetic Basis of Vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2021;141(2):265–273. doi: 10.1016/j.jid.2020.06.004
62. Frisoli ML, Essien K, Harris JE. Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment. *Annu Rev Immunol*. 2020;38:621–648. doi: 10.1146/annurev-immunol-100919-023531
63. Diotallevi F, Gioacchini H, De Simoni E, Marani A, Candelora M, Paolinelli M, et al. Vitiligo, from Pathogenesis to Therapeutic Advances: State of the Art. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4910. doi: 10.3390/ijms24054910
64. Arora CJ, Rafiq M, Shumack S, Gupta M. The efficacy and safety of tacrolimus as mono- and adjunctive therapy for vitiligo: A systematic review of randomised clinical trials. *Australas J Dermatol*. 2020;61(1):e1–e9. doi: 10.1111/ajd.13096
65. Chang HC, Hsu YP, Huang YC. The effectiveness of topical calcineurin inhibitors compared with topical corticosteroids in the treatment of vitiligo: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):243–245. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.108
66. Suo DF, Zeng SW, Meng LH. 308 nm excimer laser and tacrolimus ointment in the treatment of facial vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2024;39(1):90. doi: 10.1007/s10103-024-04033-y
67. Dong Y, Yang Q, Guo B, Zhu J, Sun X. The effects of tacrolimus plus phototherapy in the treatment of vitiligo: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 2021;313(6):461–471. doi: 10.1007/s00403-020-02121-x
68. Gauthier Y, Almasi-Nasrabadi M, Cario-André M, Pain C, Rakhshan A, Ghalamkarpour F. Tacrolimus (FK506) ointment combined with Nb-UVB could activate both hair follicle (HF) and dermal melanocyte precursors in vitiligo: the first histopathological and clinical study. *Arch Dermatol Res*. 2021;313(5):383–388. doi: 10.1007/s00403-020-02068-z
69. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Lee H, Kim GM, Yim HW, et al. Treatment Outcomes of Topical Calcineurin Inhibitor Therapy for Patients with Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019;155(8):929–938. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0696
70. Cavalié M, Ezzedine K, Fontas E, Montaudé H, Castela E, Bahadoran P, et al. Maintenance therapy of adult vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015;135(4):970–974. doi: 10.1038/jid.2014.527
71. Canady J, Karrer S, Fleck M, Bosserhoff AK. Fibrosing connective tissue disorders of the skin: molecular similarities and distinctions. *J Dermatol Sci*. 2013;70(3):151–158. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.03.005
72. Romanowska-Próchnicka K, Dziwiew M, Lesiak A, Reich A, Olesińska M. Scleroderma and scleroderma-like syndromes. *Front Immunol*. 2024;15:1351675. doi: 10.3389/fimmu.2024.1351675

73. Mancuso G, Berdondini RM. Localized scleroderma: response to occlusive treatment with tacrolimus ointment. *Br J Dermatol.* 2005;152(1):180–182. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06318.x

74. Kroft EB, Groeneveld TJ, Seyger MM, de Jong EM. Efficacy of topical tacrolimus 0.1% in active plaque morphea: randomized, double-blind, emollient-controlled pilot study. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(3):181–187. doi: 10.2165/00128071-200910030-00004

75. Stefanaki C, Stefanaki K, Kontochristopoulos G, Antoniou C, Stratigos A, Nicolaidou E, et al. Topical tacrolimus 0.1% ointment in the treatment of localized scleroderma. An open label clinical and histological study. *J Dermatol.* 2008;35(11):712–718. doi: 10.1111/j.1346-8138.2008.00552.x

76. Hengge UR, Krause W, Hofmann H, Stadler R, Gross G, Meurer M, et al. Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosis. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):1021–1028. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07446.x

77. Ebert AK, Rösch WH, Vogt T. Safety and tolerability of adjuvant topical tacrolimus treatment in boys with lichen sclerosis: a prospective phase 2 study. *Eur Urol.* 2008;54(4):932–937. doi: 10.1016/j.eururo.2008.03.013

78. Mazzilli S, Diluvio L, Di Prete M, Rossi P, Orlandi A, et al. Tacrolimus 0.03% ointment for treatment of paediatric lichen sclerosis:

a case series and literature review. *J Int Med Res.* 2018;46(9):3724–3728. doi: 10.1177/0300060518778219

79. Li Y, Xiao Y, Wang H, Li H, Luo X. Low-concentration topical tacrolimus for the treatment of anogenital lichen sclerosis in childhood: maintenance treatment to reduce recurrence. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013;26(4):239–242. doi: 10.1016/j.jpap.2012.11.010

80. Funaro D, Lovett A, Leroux N, Powell J. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):84–91. doi: 10.1016/j.jaad.2014.02.019

81. Goldstein AT, Creasey A, Pfau R, Phillips D, Burrows LJ. A double-blind, randomized controlled trial of clobetasol versus pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(6):e99–104. doi: 10.1016/j.jaad.2010.06.011

82. Kyriakou A, Patsialas C, Patsatsi A, Sotiriadis D. Treatment of male genital lichen sclerosis with clobetasol propionate and maintenance with either methylprednisolone aceponate or tacrolimus: a retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2013;24(6):431–434. doi: 10.3109/09546634.2013.782385

83. Kim GW, Park HJ, Kim HS, Kim SH, Ko HC, Kim BS, et al. Topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosis, comparing genital and extragenital involvement. *J Dermatol.* 2012;39(2):145–150. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01384.x

Участие авторов: Д.Д. Петрунин несёт ответственность за проведение поисково-аналитической работы и подготовку обзора, равно как и за содержание и целостность всей статьи.

Authors' participation: Dmitry D. Petrunin is responsible for the content and integrity of the entire article, all authors read and accepted the final version of the article before publication

Информация об авторе

Петрунин Дмитрий Дмитриевич — к.м.н.; адрес: 125315, Москва, Ленинградский проспект, 72к.2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6309-7044>; eLibrary SPIN: 1315-4785; e-mail: prof.preobrazhenskii@gmail.com

Information about the author

Dmitry D. Petrunin — MD, Cand. Sci. (Med.); address: Leningradsky avenue 72/2, 125315 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6309-7044>; eLibrary SPIN: 1315-4785; e-mail: prof.preobrazhenskii@gmail.com

Статья поступила в редакцию: XX.XX.2025

Принята к публикации: XX.XX.2025

Опубликована онлайн: XX.XX.2025

Submitted: XX.XX.2025

Accepted: XX.XX.2025

Published online: XX.XX.2025