

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16926>

EDN: kjmcke

# Мазь такролимуса: опыт применения по незарегистрированным показаниям (off-label) за два десятилетия. Применение при розацеа, себорейном дерматите, папулосквамозных дерматозах, красной волчанке, экзематозных дерматозах, алопеции и прочих заболеваниях

© Петрунин Д.Д.

«ЛЕО Фармасьютикал Продактс», Москва, Россия

Мазь такролимуса, относящаяся к классу топических ингибиторов кальциневрина, является одним из наиболее изученных наружных препаратов в истории дерматологии. Она обладает выраженным иммуносупрессивным и противовоспалительным действием за счет подавления активации Т-клеточного звена иммунного ответа. Высокая селективность механизма действия, отсутствие атрофогенного эффекта и возможность применения на деликатных участках кожи обеспечили препарату устойчивый интерес как у исследователей, так и у клиницистов. Хотя зарегистрированное показание ограничено атопическим дерматитом, в реальной практике накоплен значительный опыт применения мази такролимуса по незарегистрированным (off-label) показаниям при широком спектре хронических воспалительных и аутоиммунных дерматозов. В первой части обзора, опубликованной в предыдущем номере, были представлены сведения об истории разработки и фармакологических характеристиках препарата, а также обобщены данные о его эффективности при витилиго и фиброзирующих заболеваниях соединительной ткани. Настоящая публикация, которая продолжает систематизацию имеющейся доказательной базы, сосредоточена на анализе клинического опыта применения такролимуса при других нозологиях: рассмотрены результаты использования мази такролимуса при розацеа, периоральном и себорейном дерматите, папулосквамозных дерматозах (включая псориаз и красный плоский лишай), а также при кожных проявлениях красной волчанки. Кроме того, представлены данные по применению такролимуса при аллергическом контактном дерматите и экземе, а также при алопециях и ряде других менее распространенных кожных заболеваниях. Анализ опубликованных клинических исследований и серий наблюдений указывает на перспективность расширения спектра показаний к применению препарата. Систематизация представленных данных может способствовать более обоснованному и рациональному использованию мази такролимуса в дерматологической практике и задает направления для будущих исследований.

**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. Мазь такролимуса: опыт применения по незарегистрированным показаниям (off-label) за два десятилетия. Применение при розацеа, себорейном дерматите, папулосквамозных дерматозах, красной волчанке, экзематозных дерматозах, алопеции и прочих заболеваниях. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(6):22–35.

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16926> EDN: kjmcke



DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16926>

EDN: kjmcke

# Tacrolimus ointment: summarizing two decades of experience in off-label use. Use in rosacea, seborrheic dermatitis, papulosquamous dermatoses, lupus erythematosus, eczematous dermatoses, alopecia, and other diseases

© Dmitry D. Petrunin

LEO Pharmaceutical Products LLC, Moscow, Russia

Tacrolimus ointment, which belongs to the class of topical calcineurin inhibitors, is one of the most studied topical preparations in the history of dermatology. It has a pronounced immunosuppressive and anti-inflammatory effect by suppressing the activation of the T-cell immune response. The high selectivity of its mechanism of action, the absence of an atrophogenic effect, and the possibility of use on delicate areas of the skin have ensured sustained interest in the drug among both researchers and clinicians. Although the approved indication is limited to atopic dermatitis, in actual practice, considerable experience has been gained in the off-label use of tacrolimus ointment for a wide range of chronic inflammatory and autoimmune dermatoses. The first part of the review, published earlier, presented information on the history of development and pharmacological characteristics of the drug, as well as summarized data on its efficacy in vitiligo and fibrotic connective tissue diseases. This publication continues to systematize the available evidence base and focuses on analyzing the clinical experience of using tacrolimus in other nosologies. This part of the review examines the results of using tacrolimus ointment for rosacea, perioral and seborrheic dermatitis, papulosquamous dermatoses (including psoriasis and lichen planus), as well as for skin manifestations of lupus erythematosus. In addition, data are presented on the use of tacrolimus in various forms of eczematous dermatoses not associated with atopy, as well as in alopecia and a number of other less common skin diseases. Analysis of published clinical trials and observational series indicates the promise of expanding the range of indications for the use of the drug. Systematization of the presented data may contribute to a more informed and rational use of tacrolimus ointment in dermatological practice and sets directions for future research.

**Keywords:** tacrolimus ointment; topical administration; off-label use**Conflict of interest:** Dmitry D. Petrunin is an employee of LEO Pharmaceutical Products LLC.**Funding source:** the work was done through funding at the place of work of the author.

**For citation:** Petrunin DD. Tacrolimus ointment: summarizing two decades of experience in off-label use. Use in rosacea, seborrheic dermatitis, papulosquamous dermatoses, lupus erythematosus, eczematous dermatoses, alopecia, and other diseases. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2025;101(6):22–35.

DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16926> EDN: kjmcke

## Введение

В ранее опубликованной первой части обзора были приведены общие сведения о мази такролимуса, включая историю разработки, фармакологические характеристики и особенности клинического применения, а также затронута проблема off-label применения препаратов. Проанализирована доказательная база по применению мази такролимуса для лечения витилиго и фиброзирующих заболеваний соединительной ткани.

Данная, вторая, часть обзора посвящена анализу и систематизации доказательной базы по применению мази такролимуса по таким показаниям, как розацеа, себорейный дерматит, папулосквамозные дерматозы, красная волчанка, экзематозные дерматозы (помимо атопического дерматита), алопеции и многие другие, менее распространенные кожные заболевания, а также при поражениях глаз и даже в ветеринарной дерматологии.

## Применение мази такролимуса по незарегистрированным показаниям (off-label)

### Применение мази такролимуса при розацеа и периоральном дерматите

Розацеа — хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся поражением кожи лица в виде эритемы и папулопустулезных элементов, фим и поражения глаз. С точки зрения патогенеза ведущую роль играет активация врожденного иммунитета (в частности, за счет активации TLR2) патоген-ассоциированными молекулярными образцами, связанными с клещом *Demodex folliculorum* и колонизирующими его бактериями. Это приводит к локальному усилению выработки кателицидина, металлопротеиназ, хемокинов и спектра провоспалительных цитокинов, в том числе IL-6. Последний усиливает дифференцировку Th17 и продукцию ими IL-17, который, в свою очередь, активирует нейтрофильный ответ, а нейтрофильные гранулоциты и продуцируемые ими свободные радикалы являются важным звеном патогенеза папуло-пустулезного подтипа розацеа [1, 2]. Это делает патогенетически обоснованным лечение, направленное на супрессию Th17.

Периоральный дерматит выступает самостоятельной нозологической единицей, проявляющейся характерным воспалением и высыпаниями в периоральной области, при этом нередко случаи совместного протекания этих двух заболеваний.

Подобные розацеа и/или периоральному дерматиту поражения могут являться побочным эффектом наружной терапии глюкокортикостероидами (ТГКС) — так называемая стероид-индуцированная розацеа и стероидный периоральный дерматит.

Хотя качественных рандомизированных клинических исследований по применению мази такролимуса для лечения розацеа не проводилось, в литературе есть ряд публикаций, описывающих серии подобных клинических случаев.

Например, Y.J. Bhat и соавт. [3] опубликовали описание серии из 200 случаев тяжелой стероидной розацеа, где проводилось лечение мазью такролимуса 0,03% в комбинации с антибиотиками или в монотерапии. У большинства пациентов был отмечен хороший ответ на комбинированную терапию примерно через 2–3 месяца лечения, при этом у пациентов с легкой формой заболевания устранение симптомов

при использовании только такролимуса наблюдалось в течение 4–6 недель.

J.T. Vamford и соавт. исследовали эффективность мази такролимуса 0,1% в открытом исследовании с участием 24 пациентов (эритематозно-телеангиэктатический или папуло-пустулезный подтип) в течение 12 недель. Эритема значительно улучшилась ( $p < 0,05$ ), в то время как количество папуло-пустулезных поражений не уменьшилось [4].

В серии случаев, описанной G. Garg и соавт. и включавшей пациентов с эритематозно-телеангиэктатической розацеа ( $n = 8$ ) и стероидной розацеа ( $n = 2$ ), у большинства пациентов (60%) лечение мазью такролимуса 0,1% дважды в день привело к полному разрешению заболевания через 6 недель [5].

D. Goldman описал три клинических случая стероидной розацеа, когда эритема, зуд и боль полностью разрешились у всех 3 пациентов через 7–10 дней терапии мазью такролимуса 0,075% (не зарегистрирована) дважды в день [6].

A. Ollech и соавт. [7] провели ретроспективное исследование по применению топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) для лечения периорального дерматита у детей. Проанализированы данные 72 пациентов, из которых 53 получали мазь такролимуса 0,03%; 7 — 0,1% и 12 — крем пимекролимуса 1,0%. 48 (67%) получали монотерапию ТИК; 12 (16,7%) — комбинацию ТИК и наружной терапии метронидазолом; 9 (12,5%) — ТИК и системный антибиотик и 3 (4,2%) — все три препарата. Полный ответ был достигнут у 68,8% пациентов, получавших только ТИК, у 75% пациентов, получавших ТИК и метронидазол, и у 77,8% пациентов, получавших ТИК и системный антибиотик. Медианное время лечения такролимусом составило 30 дней, время до достижения частичного или полного ответа на лечение — 14 дней.

В то же время в литературе имеются описания клинических случаев розацеаподобного дерматита как побочного эффекта терапии ТИК, некоторые авторы связывают это с усилением размножения клещей *D. folliculorum* вследствие индуцированной локальной иммуносупрессии [8].

### Применение мази такролимуса при себорейном дерматите

Себорейный дерматит — хроническое рецидивирующее заболевание кожи, проявляющееся воспалением и десквамацией кожи в областях скопления сальных желез. Центральную роль в патогенезе отводят липофильным дрожжевым грибам *Malassezia*, которые за счет механизмов врожденного иммунитета (в частности, TLR2, NOD-подобных рецепторов и лектинов типа C) индуцируют воспалительный ответ и дифференцировку дендритных клеток с формированием последними инфламмасом. В дальнейшем происходит активация Th2- и Th17-ответа с усилением продукции соответствующих цитокинов [9, 10]. С учетом описанных ранее механизмов действия такролимуса при себорейном дерматите достигается двунаправленный эффект — противовоспалительное и супрессивное в отношении Т-клеточного иммунного ответа действие и противогрибковый эффект в отношении грибов *Malassezia*.

По применению мази такролимуса при себорейном дерматите имеются данные нескольких качественных рандомизированных исследований.

Простое слепое рандомизированное сравнительное исследование было проведено К.А. Рарр и соавт. [11] для оценки эффективности 0,1% мази такролимуса ( $n = 16$ ) и 1,0% мази гидрокортизона ( $n = 14$ ) дважды в день при себорейном дерматите. Первичным показателем эффективности была выраженность себореи на лице в конце лечения (на 84-й день). Эффективность лечения в группах сравнения не различалась ( $p = 0,86$ ), однако для достижения эффекта потребовалось значительно меньше дней лечения такролимусом (число пропущенных дней лечения на первом и втором визитах составило соответственно 15,6 против 7,6 ( $p < 0,05$ ) и 13,5 против 7,7 ( $p = 0,08$ ); при этом основной причиной пропусков нанесения препарата в группе такролимуса было отсутствие признаков кожного процесса).

T.W. Kim и соавт. [12] провели в Корее многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности 0,1% мази такролимуса для поддерживающей терапии себорейного дерматита. 75 пациентов, у которых была достигнута стабилизация кожного процесса на лице после 2 недель лечения, были рандомизированы в три группы, получавшие лечение 0,1% мазью такролимуса 1 или 2 раза в неделю либо плацебо 2 раза в неделю в течение 10 недель (поддерживающая терапия). В обеих группах, получавших такролимус, было отмечено значительное улучшение по критериям эритемы, шелушения и зуда, которое поддерживалось в течение 10 недель ( $p < 0,001$  для обеих групп по сравнению с исходным), в группе плацебо значимого улучшения отмечено не было ( $p > 0,05$ ). Средний показатель рецидивирования в группе плацебо также был значительно выше, чем в группах, получавших такролимус ( $p < 0,005$ ). При этом частота рецидивирования в группе, получавшей такролимус 1 раз в неделю, была значительно выше, чем при использовании препарата 2 раза в неделю ( $p < 0,005$ ). Авторы сделали вывод об эффективности схемы поддерживающей терапии себорейного дерматита мазью такролимуса 0,1% дважды в неделю.

P. Joly и соавт. [13] провели во Франции сравнительное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности 0,1% мази такролимуса и 1,0% крема циклопироксоламина для поддерживающей терапии себорейного дерматита. После стартовой ТГКС в течение недели пациенты были рандомизированы в группы, получавшие такролимус ( $n = 57$ ) или циклопироксоламин ( $n = 57$ ) 2 раза/нед в течение 24 недель. Рецидивы были отмечены у 12 пациентов, получавших такролимус (медианное время до рецидива — 91,5 дня), и у 23, получавших циклопироксоламин (медианное время до рецидива — 27 дней). Полная ремиссия была значительно более продолжительной в группе, получавшей такролимус ( $p = 0,018$ ).

#### *Применение мази такролимуса при псориазе и красном плоском лишае*

В литературе имеются сведения о применении мази такролимуса при псориазе и красном плоском лишае (КПЛ). Ключевая роль Т-клеточного звена в патогенезе псориаза известна и экспериментально подтверждена еще с начала 1980-х годов. Презентирование аутоантигена (предполагается роль комплекса кателицидина с собственной ДНК, а также меланоцитарного антигена ADAMTSL5 и KRT17) дендритными клетками и продук-

ция ими IL-23 приводит к активации Th17 и продукции IL-17; в дальнейшем IL-17 и IL-22 становятся ведущими цитокинами патогенеза данного дерматоза [14, 15]. Патогенез КПЛ менее изучен, однако характерная лимфоцитарная инфильтрация CD8+ и CD45RO+ клетками дает основания предполагать их ведущую патогенетическую роль [16]. Таким образом, применение супрессантов Т-клеточного звена для данных дерматозов представляется патогенетически обоснованным.

Результаты первых экспериментов с применением мази такролимуса при псориазе показали разочаровывающими: после того как в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [17] была подтверждена эффективность системного (перорального) применения такролимуса для лечения псориаза, в 1998 г. было проведено пилотное рандомизированное исследование эффективности мази такролимуса 0,3% (препарат в данной концентрации не был зарегистрирован) при вульгарном бляшечном псориазе в сравнении с плацебо и мазью кальцитриола [18]. По итогам данного исследования было установлено, что эффективность мази такролимуса не отличается от плацебо и значительно уступает кальцитриолу.

Однако в дальнейшем было выяснено, что низкая эффективность при вульгарном бляшечном псориазе связана с затрудненной пенетрацией в толщу гиперкератотической бляшки крупной ( $> 800$  Да) молекулы такролимуса. В частности, в исследовании, где мазь такролимуса применяли совместно с кератолитиком (6% гель салициловой кислоты), эффективность лечения в группе, получавшей кератолитик и мазь такролимуса, оказалась значительно выше, чем при использовании кератолитика и плацебо ( $p < 0,05$ ) [19]. Впоследствии подтверждением этой гипотезы стала демонстрация гораздо большей эффективности лечения мазью такролимуса псориаза при локализациях, где не наблюдается выраженный гиперкератоз, — инверсного псориаза, псориаза лица и гениталий.

Так, в открытом исследовании A. Brune и соавт. [20] с участием 11 детей в возрасте 6–15 лет с псориазом лица и складок лечение 0,1% мазью такролимуса было эффективным у всех без исключения пациентов. R. Bissonnette и соавт. [21] была продемонстрирована эффективность 0,1% мази такролимуса, применявшейся у 12 мужчин с псориазом гениталий в течение 8 недель, — индекс PASI уменьшился с исходного 15,8 до 1,2 на 8-й неделе ( $p < 0,001$ ). Переносимость лечения, по оценке авторов, была «очень хорошей».

Y.H. Liao и соавт. [22] провели двойное слепое сравнительное исследование в параллельных группах, в котором 50 пациентов с псориазом лица или генитальной зоны получали лечение 0,03% мазью такролимуса либо мазью кальцитриола (немодифицированный витамин D<sub>3</sub>). Лечение такролимусом было более эффективным: наблюдалось значительно большее улучшение по шкале TAS (Target Area Score) — 67 и 51% ( $p < 0,05$ ) и значительно больше пациентов, получавших такролимус, достигли полного или почти полного разрешения кожного процесса по общей шкале оценки врачом (PGA) — 60 и 33% ( $p < 0,05$ ). Лечение хорошо переносилось, хотя мазь кальцитриола значительно чаще вызывала гиперемию.

M. Lebwohl и соавт. [23] провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое много-



центровое исследование по оценке эффективности мази такролимуса при псориазе лица и складок у взрослых пациентов. В исследование было включено 167 пациентов, которые в течение 8 недель получали дважды в день либо мазь такролимуса 0,1%, либо плацебо. Уже на 8-й день лечения значительно больше пациентов, получавших такролимус, достигли полного или почти полного разрешения кожного процесса в сравнении с плацебо — соответственно 24,8 и 5,8% ( $p = 0,004$ ). Через 8 недель данный показатель составил 65,2% для такролимуса и 31,5% для плацебо ( $p < 0,0001$ ). Частота побочных эффектов в группах не различалась. Авторы сделали вывод об эффективности мази такролимуса при лечении псориаза данных локализаций.

Позднее С. Wang и А. Lin под эгидой Канадской дерматологической ассоциации [24] был опубликован обзор литературы по применению ТИК при псориазе; данная работа охватывала 9 двойных слепых и 13 открытых исследований по такролимусу, а также 4 двойных слепых и 1 открытое исследование по пимекролимусу. На основании проанализированных данных был сделан вывод, что мазь такролимуса и, в меньшей степени, крем пимекролимуса являются эффективной и безопасной терапевтической опцией лечения псориаза, в особенности таких локализаций, как лицо, складки и гениталии.

Заслуживает внимания опыт применения мази такролимуса при других клинических формах и локализациях псориаза.

С. De Simone и соавт. [25] провели рандомизированное контролируемое открытое исследование применения мази такролимуса 0,1% для лечения псориаза ногтевых пластин пальцев рук. Был включен 21 пациент, препарат наносился на ногтевые пластины одной кисти дважды в день в течение 12 недель, вторая кисть была контрольной и не подвергалась никакому лечению. На 12-й неделе отмечалось статистически значимое ( $p < 0,001$ ) улучшение ногтевых пластин, подвергнутых лечению, — изменение по шкале NAPS1 составило 13 против 3 для нелеченых ногтевых пластин.

З. Apalla и соавт. [26] опубликовали описание двух клинических случаев псориазического хейлита, успешно пролеченных мазью такролимуса 0,1% в течение месяца.

В 2024 г. вышла работа А.К. Вубна [27], в которой сравнивалась эффективность 0,05% крема третиноина и 0,1% мази такролимуса в сочетании с ионтофорезом ( $n = 60$ ). Лечение проводилось еженедельно первые 4 недели, а также на 6-й и 8-й неделях. В обеих группах было достигнуто значительное ( $p < 0,001$ ) улучшение: тяжесть (в баллах по шкале ESIF) в группах 1 и 2 уменьшилась соответственно с 8,7 до 3,2 и с 8,2 до 3,3. Различия между двумя группами были статистически незначимы.

Можно резюмировать, что мазь такролимуса является эффективной терапевтической опцией при псориазе локализаций, в которых отсутствует выраженный гиперкератоз, — лицо, гениталии, инверсный псориаз. Препарат входит в объединенные клинические рекомендации Американской академии дерматологии и Национального фонда лечения псориаза [28] с акцентом на указанные локализации.

Основной клинической формой КПЛ, по которой накоплен большой массив данных клинических исследований по применению мази такролимуса, яв-

ляется КПЛ ротовой полости. Любопытно, что одно из первых описаний применения такролимуса по данному показанию касается препарата *ex tempore* — исследователи использовали полоскание для рта, приготовленное путем растворения порошка, полученного из капсул такролимуса для приема внутрь (препарат Програф®), в дистиллированной воде (0,1 мг на 100 мл) и применяли его 4 раза/день в течение 6 месяцев у 8 пациентов [29]. Ответ на лечение был достигнут у 7 из 8 человек.

На сегодняшний день данные многочисленных исследований мази такролимуса при КПЛ ротовой полости сведены в несколько метаанализов.

В частности, S.L. Sun и соавт. [30] провели систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований применения ТИК для лечения КПЛ ротовой полости. В анализ было включено 21 исследование (965 пациентов): 12 — по такролимусу, 3 — по пимекролимусу и 6 — по циклоспорину (подобные лекарственные формы циклоспорина не зарегистрированы в Российской Федерации). На основании анализа все три ТИК продемонстрировали эффективность, статистически не отличающуюся от ТГКС, частота местных побочных эффектов при использовании такролимуса и циклоспорина была выше, чем при стероидной терапии. Авторы заключили, что мазь такролимуса 0,1% должна быть первым выбором при КПЛ ротовой полости, устойчивом к стандартным схемам терапии.

Метаанализ С.Л. Guo и соавт. [31] был специфически посвящен эффективности мази такролимуса при КПЛ ротовой полости и дал аналогичный результат. Было включено 9 рандомизированных контролируемых клинических исследований ( $n = 476$ ) и установлено, что эффективность терапии мазью такролимуса не имела статистически значимых отличий от ТГКС (ОР — 1,19; 95%-й ДИ: 0,64–2,22), частота побочных эффектов также не различалась. В анализе в подгруппах для мази такролимуса с концентрацией 0,1% и 0,03% ОР составило соответственно 1,87 (95%-й ДИ: 0,60–5,82) и 1,47 (95%-й ДИ: 0,14–16,04).

Проведенные позднее метаанализы Z. Su и соавт. [32] (9 исследований) и J. Pinto и соавт. [33] (11 исследований) привели к аналогичному заключению — эффективность мази такролимуса и ТГКС при КПЛ ротовой полости статистически не различается.

Наконец Е.Л. da Silva и соавт. [34] провели более масштабный систематический обзор и метаанализ, посвященный эффективности нестероидных иммуномодулирующих средств в целом, включив в него 28 исследований. Как и в предыдущих случаях, значимых различий по эффективности между данной категорией средств и ТГКС выявлено не было. Авторы сделали вывод, что 0,1% такролимус и 1,0% пимекролимус являются эффективными и безопасными средствами лечения КПЛ ротовой полости, демонстрируя аналогичную ТГКС эффективность по критерию клинического ответа и устранения симптомов, и при этом более эффективны по предотвращению рецидивов заболевания.

В литературе есть описания применения мази такролимуса и при КПЛ других локализаций. Так, в 4 открытых исследованиях с участием от 2 до 22 пациентов отмечена эффективность препарата при вульвовагинальном КПЛ. Также мазь такролимуса была эффек-

тивна в девяти описанных клинических случаях КПЛ кожи и пяти — КПЛ ногтей, в одном случае кожного КПЛ лечение было неэффективным [35].

#### *Применение мази такролимуса при красной волчанке*

Красная волчанка — мультифакториальное аутоиммунное воспалительное заболевание соединительной ткани. Несмотря на патогенетическую важность В-клеточного звена и аутоантител, сегодня волчанка рассматривается многими авторами как «приобретенная интерферопатия» [36]. После того как в результате триггерного воздействия (например, ультрафиолетового облучения) происходит повреждение кератиноцитов, данные клетки продуцируют провоспалительные цитокины ранней фазы воспаления — IL-1 $\beta$ , IL-6, ФНО- $\alpha$ , а также интерфероны (ИФН) I и III типов. Под влиянием данных цитокинов происходит активация нейтрофилов, макрофагов и плазмоцитоидных дендритных клеток, последние становятся основными продуцентами ИФН- $\alpha$ . Далее следует презентирование аутоантигена дендритными клетками, что приводит к активации CD4 $^{+}$  Т-лимфоцитов, продуцирующих ИФН- $\gamma$  и IL-17a, при этом первый индуцирует продукцию хемокинов, включая CXCL10, привлекающий цитотоксические CD8 $^{+}$  Т-лимфоциты, экспрессирующие CXCR3, в зону дермально-эпидермального интерфейса. Эти Т-лимфоциты атакуют кератиноциты, вызывая их апоптоз и развитие характерного вакуолярного дерматита [36]. Таким образом, терапия, направленная на супрессию Т-клеточного звена, выглядит патогенетически обоснованной.

Одно из первых описаний применения мази такролимуса принадлежит Т. Yoshimasu и соавт. [37], под наблюдением которых находилось 11 пациентов с поражениями кожи лица, вызванными красной волчанкой или дерматомиозитом. Из них у 6 (3 — системная красная волчанка, 1 — дискоидная красная волчанка и 2 — дерматомиозит) применение мази такролимуса привело к выраженному регрессу кожного процесса; у 4 (3 — дискоидная красная волчанка, 1 — дерматомиозит) ответа на лечение не было.

Т. Y. Tzung и соавт. [38] провели двойное слепое рандомизированное исследование с билатеральным сравнением применения мази такролимуса 0,1% и 0,05% мази клобетазола пропионата для лечения кожной красной волчанки лица. В исследование было включено 20 пациентов, которые в течение 4 недель наносили на одну половину лица мазь такролимуса, а на другую — мазь клобетазола. Терапия была эффективной у всех пациентов, при этом статистически значимых различий между такролимусом и клобетазолом выявлено не было; на 8-й неделе (4 недели без лечения) у всех пациентов было отмечено некоторое ухудшение, не достигшее исходной степени тяжести. При этом у 11 (61%) пациентов в области нанесения клобетазола возникли телеангиоэктазии, чего не наблюдалось ни в одном случае применения такролимуса ( $p < 0,05$ ).

В схожем по дизайну сравнительном исследовании, проведенном Р. Rotherhamthong и соавт. [39] в Таиланде, приняв участие 21 пациент с кожной красной волчанкой с симметричными билатеральными поражениями, наносившие в течение 6 недель на одну сторону мазь такролимуса 0,1%, а на другую — мазь клобетазола 0,05%. Лечение было эффективным в обеих группах, при этом клобетазол превзошел такролимус по эффективности

( $p < 0,05$ ). Типичными побочными эффектами на участках нанесения такролимуса было жжение, а клобетазола — телеангиоэктазии и акнеформные высыпания.

В еще одном сравнительном исследовании [40] 40 пациентов в течение 8 недель получали лечение с применением 0,1% мази такролимуса и 0,05% мази галобетазола пропионата (также ТГКС IV (сверхсильного) класса активности) на фоне перорального приема гидроксихлорохина при дискоидной красной волчанке. В целом оба препарата продемонстрировали сравнимую эффективность, однако эффективность галобетазола была значимо выше в очагах с выраженным гиперкератозом и шелушением.

А. Kuhn и соавт. [41] провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 30 пациентов с различными подтипами кожной красной волчанки. Участники получали мазь такролимуса 0,1% либо плацебо дважды в день в течение 12 недель. Значительное ( $p < 0,05$ ) по сравнению с плацебо улучшение отмечалось на 28-й и 56-й, но не на 84-й день лечения. Быстрее всего на лечение такролимусом отвечал отек — на 28-й день лечения наблюдалось выраженное ( $p < 0,001$ ) различие с плацебо; наиболее эффективным лечение было при опухолевидной форме красной волчанки (lupus erythematosus tumidus).

Х. Wang и соавт. [42] провели рандомизированное контролируемое исследование по лечению дискоидной красной волчанки губ. Пациенты получали лечение 0,03% мазью такролимуса ( $n = 22$ ) и 0,1% кремом триамцинолона ацетонида ( $n = 19$ ); препараты наносились 3 раза/день на 1-й неделе лечения, 2 раза/день — на 2-й неделе и 1 раз/день — на 3-й неделе. Лечение было эффективным в обеих группах, при этом показатели полного ответа на лечение и рецидивирования через 3 месяца статистически не различались ( $p > 0,05$ ). Авторы сделали вывод о равной эффективности мази такролимуса и крема триамцинолона ацетонида при лечении кожной красной волчанки губ.

На основании представленных данных можно констатировать, что мазь такролимуса не уступает ТГКС высокого класса активности при лечении кожной красной волчанки и может рассматриваться в качестве терапевтической альтернативы.

#### *Применение мази такролимуса при экземе и аллергическом контактном дерматите*

Сегодня имеет место некоторая терминологическая путаница, связанная с понятием «экзема»: если в Российской Федерации это самостоятельная нозологическая единица, то в зарубежной литературе его нередко трактуют как любое кожное воспаление, сопровождающееся гистологическими признаками спонгиоза, в связи с чем к категории экзем относят и атопический, и аллергический контактный, и себорейный дерматит. Поэтому в данном разделе будут приведены сведения о применении мази такролимуса как при экземе в традиционном понимании, так и при аллергическом контактом дерматите (АКД).

В основе патогенеза АКД лежит реакция гиперчувствительности замедленного типа (IV тип по Джеллу-Кумбсу), опосредованная воспалительным ответом гаптен-специфических Т-лимфоцитов. Следует отметить, что разные типы гаптен-специфических Т-лимфоцитов вызывают различающийся паттерн иммунного ответа: так, никелевый АКД

связан преимущественно с активацией Th1 и Th17, тогда как АКД на резину и отдушки — Th2 [43]. Патогенез различных клинических форм экземы считается более комплексным и включает сложные нейроиммунно-эндокринные взаимодействия, однако ведущая роль Т-клеточного звена иммунного ответа сомнений не вызывает [44]. Таким образом, применение лекарственных средств, вызывающих супрессию Т-клеточного ответа, является патогенетически обоснованным.

D. Belsito и соавт. [45] провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности 0,1% мази такролимуса у пациентов с индуцированным никелевым АКД. Было включено 98 пациентов, которые в течение 8 недель на 4–8 ч в день апплицировали на кожу предплечий никелевые патчи и дважды наносили мазь такролимуса на одно предплечье, а мазь-плацебо — на противоположное. Через 8 недель полное или почти полное разрешение кожного процесса было достигнуто в 45% случаев использования мази такролимуса и только в 1% случаев — плацебо ( $p < 0,001$ ). Также наблюдалось превосходство такролимуса по эффективности устранения симптомов АКД и зуда ( $p < 0,001$ ), причем статистически значимые различия наблюдались уже через 8 дней лечения.

Ранее схожие результаты были получены в рамках рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования, проведенного A. Alomar и соавт. [46]. В исследование было включено 28 пациентов с индуцированным никелевым АКД, у которых мазь такролимуса 0,1%, мазь мометазона фууроата 0,1% и вазелин наносились под окклюзию на 48 ч. На участках, на которых наносились такролимус и мометазон, была отмечена выраженная положительная динамика соответственно на 4-й и 7-й день ( $p < 0,001$  по сравнению с вазелином для обоих), при этом, несмотря на тенденцию к большей эффективности такролимуса, различия между ТГКС и ТИК не достигли статистической значимости ( $p = 0,084$ ).

Аналогичные результаты, подтверждающие превосходящую плацебо эффективность 0,1% мази такролимуса в лечении никелевого АКД, получены и в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с билатеральным сравнением ( $n = 20$ ), проведенном Y.V. Saripalli и соавт. [47].

Позднее J.S. Han и соавт. [48] провели открытое проспективное исследование применения 0,1% мази такролимуса для лечения АКД с участием 82 пациентов, применявших ее дважды в день в течение 4 недель. Основными сенсибилизаторами были сульфат никеля (56,1%), перуанский бальзам (14,6%), смесь отдушек (12,1%), толуанский бальзам (9,8%) и хлорид кобальта (15,9%). Полный ответ на лечение был достигнут у 14 (17,1%) пациентов, выраженный — у 37 (45,1%), слабый — у 24 (29,3%); не было ответа у 7 (8,5%) пациентов.

В целом приведенные данные подтверждают эффективность мази такролимуса при АКД и делают ее альтернативой ТГКС в случаях, когда применение стероидов по тем или иным причинам нежелательно.

Есть клинические данные и по применению мази такролимуса при различных разновидностях экземы.

Так, C. Schnopp и соавт. [49] провели простое слепое рандомизированное исследование применения 0,1% мази такролимуса и 0,1% мази мометазона фууроата у 16 пациентов с дисгидротической экземой ладоней.

Препараты наносились на контралатеральные ладони дважды в день в течение 4 недель с последующим 2-недельным периодом наблюдения, допускалось использование эмолентов. Уже через 2 недели лечения наблюдалось снижение тяжести кожного процесса на 50% и более для обоих препаратов ( $p = 0,003$  — для такролимуса и  $p = 0,022$  — для мометазона). Интересно, что у пациентов, у которых также наблюдались поражения стоп, при использовании мази такролимуса в данной локализации положительной динамики не было, а при использовании мази мометазона отмечалась слабая положительная динамика, не достигшая, однако, статистической значимости ( $p = 0,068$ ). Это может быть связано с более выраженным гиперкератозом, характерным для данной локализации и затрудняющим пенетрацию действующего вещества. Авторы сделали вывод, что мази такролимуса и мометазона фууроата обладают равной эффективностью при лечении дисгидротической экземы ладоней; мазь такролимуса может использоваться в чередующемся режиме с ТГКС при необходимости длительной терапии.

В рандомизированном проспективном исследовании A. Katsarou и соавт. [50] с участием 30 пациентов с экземой кистей рук также не наблюдалось статистически значимых различий между мазями 0,1% такролимуса и 0,1% мометазона фууроата. При этом оба препарата продемонстрировали клиническую эффективность.

S. Schliemann и соавт. [51] оценили эффективность 0,1% мази такролимуса при лечении профессиональной экземы кистей рук в рамках открытого многоцентрового проспективного исследования ( $n = 29$ ). Пациенты получали лечение дважды в день в течение 4 недель, далее в течение еще двух месяцев — по потребности. На финальном визите улучшение на  $> 50\%$  зафиксировано у 19 (70%) пациентов, при этом у 12 (44%) достигнуто полное разрешение кожного процесса; ухудшение отмечено у 2 (7%) пациентов. Как и в предыдущем случае, авторы высказали мнение, что такролимус может рассматриваться в качестве терапевтической опции в чередующихся с ТГКС схемах длительного лечения профессиональной экземы.

Ранее M.C. Thelmo и соавт. [52] провели открытое пилотное исследование применения 0,1% мази такролимуса для лечения экземы рук и стоп ( $n = 25$ ). Препарат применялся трижды в день в течение 8 недель, далее наблюдение продолжалось еще 2 недели. По завершении терапии значительное улучшение было отмечено практически по всем оцениваемым параметрам ( $p < 0,007$ ); через 2 недели без лечения улучшение по критерию общей тяжести сохранялось ( $p < 0,03$ ), тогда как по ряду симптомов произошел возврат к исходной картине.

#### *Применение мази такролимуса при поражениях глаз*

В инструкции по медицинскому применению мази такролимуса имеется указание: «необходимо избегать попадания мази в глаза и на слизистые оболочки». В то же время в литературе имеется значительный объем клинических данных о применении мази такролимуса при различных воспалительных и аутоиммунных поражениях глаз, в типичных случаях лечение проводилось путем закладывания мази за веко.

В простое проспективное исследование A.M. Al-Amri [53] было включено 11 пациентов с атопическим



кератоконъюнктивитом, при этом на момент включения все были стероид-зависимы. Лечение мазью такролимуса 0,1% проводилось 1 раз/день с закладыванием мази за нижнее веко с последующим снижением кратности аппликаций и отменой препарата. Уже через 1 неделю лечения отмечалось выраженное улучшение, а через 6 недель почти у всех пациентов наступило полное разрешение патологического процесса.

Схожие результаты, демонстрирующие эффективность ТИК при лечении атопического блефароконъюнктивита, получены V. Kiiski и соавт. [54]. Авторами был проведен анализ медицинских записей за период 2001–2011 гг.; идентифицировано 297 случаев применения мази такролимуса (преимущественно 0,03%) и 33 — 1,0% крема пимекролимуса. Частота ответа на лечение блефарита составила 78,8% при применении пимекролимуса и 89,9% при применении такролимуса ( $p = 0,06$ ). В многомерном логистическом регрессионном анализе ответа на лечение с поправкой на смешанные факторы такролимус показался более эффективным, с отношением шансов 2,37 (95%-й ДИ: 0,90–6,22) для блефарита и 2,34 (95%-й ДИ: 1,02–5,40) для конъюнктивита по сравнению с пимекролимусом. Общий показатель прекращения лечения составил 56,1% в группе пимекролимуса и 11,0% в группе такролимуса: 33,3% курсов лечения пимекролимусом и 9,1% курсов лечения такролимусом были прекращены из-за побочных эффектов, о которых сообщили пациенты, а отсутствие ответа на лечение привело к прекращению 22,8% начатых курсов лечения в группе пимекролимуса по сравнению с 1,6% в группе такролимуса.

Ранее этот же коллектив из Финляндии продемонстрировал отсутствие потенциала мази такролимуса к повышению внутриглазного давления [55] и положительные цитологические изменения в конъюнктиве у пациентов с атопическим блефароконъюнктивитом: медианный показатель снижения составил 85% ( $p = 0,01$ ) для конъюнктивальных эозинофилов, 50% ( $p = 0,01$ ) — для нейтрофилов и 58% ( $p = 0,02$ ) — для лимфоцитов [56].

Схожие результаты, подтверждающие отсутствие влияния мази такролимуса на внутриглазное давление, получены коллективом из Швеции [57]. Было проведено двойное слепое исследование с перекрестным дизайном ( $n = 20$ ), в котором оценивалось применение мази такролимуса 0,1% и ТГКС (клобетазона бутирата 0,05%) для лечения поражений век у пациентов с атопическим блефароконъюнктивитом. С точки зрения эффективности оба варианта лечения привели к уменьшению симптомов блефарита с тенденцией к большей эффективности мази такролимуса на пороге статистической значимости ( $p = 0,05$ ).

В литературе есть описания применения мази такролимуса и при других офтальмологических заболеваниях.

Так, B.C. Saha и соавт. [58] провели ретроспективное обсервационное исследование по применению мази такролимуса 0,1% и 0,03% для лечения весеннего кератоконъюнктивита у 39 пациентов, не отвечавших на стандартную терапию (глазные капли с ГКС или циклоспорином) в течение 12 недель. В обеих группах была отмечена выраженная положительная динамика ( $p = 0,001$ ), при этом в отношении папиллярного компонента более выраженный эффект был достигнут при применении мази с концентрацией 0,1%.

В том же 2023 г. W. Ali и соавт. [59] опубликовали результаты длительного наблюдения за 70 пациентами с весенним кератоконъюнктивитом, получавшими лечение 0,03% мазью такролимуса в течение 12 месяцев с последующим наблюдением в течение еще 12 месяцев. Через 3 месяца наблюдался выраженный ответ на лечение (уменьшение с  $203,17 \pm 102,05$  исходно до  $69,94 \pm 70,54$  балла), через год данный показатель был близок к полной ремиссии ( $11,59 \pm 32,25$ ). После прекращения лечения рецидивы отмечены у 5,71% пациентов.

A.C. Rivkin и соавт. [60] описали два случая успешного лечения конъюнктивальной лимфоидной гиперплазии мазью такролимуса 0,03%, наносившейся за нижнее веко; эффект был достигнут соответственно за 6 и 2 месяца лечения.

A. Sivanandam и соавт. [61] представили клинический случай полного ответа на лечение 0,03% мазью такролимуса у 15-летней пациентки-атопика с эктропионом и стенозом слезного канала, индуцированными дупилумабом. Симптомы разрешились через 4 недели лечения с нанесением мази на край века, одновременно было достигнуто купирование проявлений атопического блефароконъюнктивита.

G.D. Kymionis и соавт. [62] описали два случая успешного лечения рефрактерного фликтенулезного кератоконъюнктивита у детей 5 и 6 лет мазью такролимуса 0,03%.

Авторы из Японии [63] описали наблюдавшийся ответ на лечение 0,1% мазью такролимуса (в комбинированной схеме) у 12-летнего мальчика с рефрактерным интерстициальным кератитом, до этого не отвечавшим на местную терапию циклоспорином.

Коллектив из Испании [64] представил описание четырех клинических случаев успешного лечения 0,03% мазью такролимуса псориаза с поражением глаз.

Можно констатировать, что высокая противовоспалительная и иммуносупрессивная активность такролимуса вкупе с отсутствием характерных для ГКС офтальмологических побочных эффектов (таких как повышение внутриглазного давления с риском развития глаукомы и катаракты) делают мазь такролимуса ценной терапевтической опцией для лечения различных воспалительных, аллергических и аутоиммунных поражений глаз, в том числе ассоциированных с кожными заболеваниями. В ряде стран разработаны и применяются специализированные офтальмологические лекарственные формы такролимуса (мазь глазная, капли глазные), которые на момент подготовки данного обзора, к сожалению, не зарегистрированы в Российской Федерации.

#### *Применение мази такролимуса при алопеции*

Гнездная алопеция — нерубцующая форма аутоиммунной алопеции, центральным звеном иммунопатогенеза которой является нарушение иммунной привилегированности волосяного фолликула и появление аутореактивных интрафолликулярных CD8+ и перифолликулярных CD4+ Т-лимфоцитов, вызывающих его повреждение [65, 66]. Ключевое звено патогенеза фронтальной фиброзирующей алопеции — нарушение эпителиально-мезенхимальной трансформации — связывают с опосредованным Th1-лимфоцитами воспалением [67]. Таким образом, Т-клеточная иммуносупрес-



сия в лечебных целях представляется патогенетически обоснованной.

В то же время данные об эффективности мази такролимуса при алопеции преимущественно отрицательные. После нескольких экспериментов на животных, показавших хороший ответ, несколько исследований «случай–контроль» на людях не дали результата. Так, в исследовании V.H. Price и соавт. [68] показано, что лечение мазью такролимуса 0,1% дважды в день в течение 24 недель 11 пациентов с гнездной алопецией со средней длительностью течения заболевания шесть лет не привело к росту терминальных волос. S.W. Park и соавт. [69] описали неудачный опыт лечения мазью такролимуса 4 пациентов с alopecia universalis. Аналогичные отрицательные результаты были получены D. Rigoropoulos и соавт. [70] при применении у 12 пациентов с гнездной алопецией 1,0% крема пимекролимуса. Авторы связывают неуспех лечения с недостаточной способностью ТИК к пенетрации в волосяной фолликул и неоптимальной выборкой пациентов (длительное течение заболевания, отсутствие ответа на другие терапевтические опции).

Проведенное позднее С. Kuldeep и соавт. [71] сравнительное рандомизированное исследование, в котором 78 пациентов с гнездной алопецией были разделены на три группы, получавшие лечение интраочаговыми инъекциями триамцинолона ацетонида, пеной бетаметазона валерата или мазью такролимуса, показало схожие результаты. Интраочаговое применение триамцинолона ацетонида оказалось наиболее эффективным, а лечение мазью такролимуса — наименее.

Перекликаются и результаты, полученные А. Nassar и соавт. [72]. Ими было проведено сравнительное рандомизированное исследование, в котором приняли участие 60 пациентов с хронической (> 1 года) локализованной (поражение по шкале SALT < 25%) гнездной алопецией. Пациенты были разделены на три группы, первая из которых получала 0,03% мазь такролимуса, вторая — комбинацию кальципотриола и бетаметазона дипропионата в форме мази, а третья — сверхсильный ГКС клобетазола пропионат. Хотя в конце лечения статистически значимая положительная динамика была отмечена во всех трех группах, в группе, получавшей такролимус, она была наименее выраженной: улучшение по шкале SALT составило в группах 1, 2 и 3 соответственно 24,16; 53,57 и 48,57%.

Более положительные результаты были получены G. Rizzetto и соавт. [73], отметившими положительный эффект у трех пациентов со стероид-резистентной гнездной алопецией, которые получали комплексную терапию 0,1% мазью такролимуса и фракционным лазером.

G.R. Rokni и соавт. [74] и Н. Mahmoudi и соавт. [75] продемонстрировали эффективность комбинированной терапии, включавшей в том числе мазь такролимуса и системный изотретиноин или финастерид, при фронтальной фиброзирующей алопеции. При этом терапия комбинацией такролимуса и изотретиноина оказалась более эффективной, чем такролимуса и финастерида, а комбинация изотретиноина с наружной терапией такролимусом и клобетазолом превзошла по эффективности одну только наружную терапию двумя указанными препаратами.

На основании приведенных данных можно утверждать, что мазь такролимуса на сегодня не может рассматриваться как эффективная терапевтическая опция для алопеции.

#### *Применение мази такролимуса при прочих кожных заболеваниях*

В литературе представлены сведения об использовании мази такролимуса в терапии широкого спектра других дерматозов, что ожидаемо, поскольку Т-клеточный иммунный ответ является ключевым патогенетическим звеном для многих из них. Так, в обзоре 2019 г. [76] приводятся рандомизированные клинические исследования по применению мази такролимуса для лечения пузырчатки и фолликулярного кератоза, а также данные с более низким уровнем доказательности (открытые исследования и клинические случаи) по таким кожным заболеваниям, как узловатое пруриго, дерматомиозит, кожные проявления реакции «трансплантат против хозяина», лишай Видаля, линейный лишай, паронихия, кожные проявления болезни Крона, гангренозная пиодермия, амилоидоз, мастоцитоз, болезнь Дарье, эозинофильный пустулезный фолликулит, эрозивный пустулезный дерматоз, кольцевидная гранулема, болезнь Хейли–Хейли, ювенильный подошвенный дерматоз, блестящий лишай, склеромикседема Арндта–Готтрона, лимфоцитомы, липоидный некробиоз, болезнь Муха–Габермана, саркоидоз.

Из не вошедших в указанный обзор [76] заболеваний можно отметить: грибовидный микоз (ретроспективное исследование 2022 г.,  $n = 13$ ) [77]; подрывающий фолликулит (серия из четырех клинических случаев) [78]; повышение эффективности лечения гнойного гидраденита у пациентов с недостаточным ответом на адалимумаб ( $n = 5$ ) [79]; язвы нижних конечностей у пациентов с ревматоидным артритом ( $n = 5$ ) [80]; эритему дисхромическую стойкую [81]; нодулярную форму чесотки (двойное слепое рандомизированное сравнительное с мазью триамцинолона ацетонида исследование мази такролимуса 0,03%,  $n = 50$ ), оба препарата дали удовлетворительный ответ на лечение в целом, при большей эффективности ТГКС [82]; золотистый лишай [83].

В табл. 1 систематизированы по уровням доказательности незарегистрированные показания, по которым имеется опыт применения мази такролимуса.

#### *Применение мази такролимуса в ветеринарной дерматологии*

Краткого упоминания заслуживает факт, что мазь такролимуса широко применяется для лечения кожных заболеваний не только у людей, но и у домашних животных. Эффективность и безопасность мази такролимуса при лечении атопического дерматита у собак изучались в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [84, 85], есть описания ее применения при других (например, эритематозная пузырчатка и дискоидная красная волчанка) дерматозах у собак [86], а также в клинических случаях кошек [87] и обезьян [88]. Мазь такролимуса включена в клинические рекомендации Международной рабочей группы по лечению атопического дерматита у собак [89]. Мелкие домашние животные могут быть более уязвимы для побочных эффектов ТГКС, в силу

Таблица 1. Текущие уровни доказательств\* для показаний, по которым применялась мазь такролимуса, в алфавитном порядке (на основании L. Guenther et al., 2019 [76], с изменениями и дополнениями)  
Table 1. Current levels of evidence\* for indications for which tacrolimus ointment has been used, in Alphabetical order. Based on Guenther L et al., 2019 [76], with modifications and additions

Уровень 1	Уровень 2	Уровень 3
Аллергический контактный дерматит. Витилиго. Кожные формы красной волчанки. Красный плоский лишай. Нодулярная форма чесотки. Применение при атопическом дерматите у детей младше 2 лет. Псориаз. Розацеа. Себорейный дерматит. Склероатрофический лихен. Фолликулярный кератоз. Хроническая экзема кистей рук. Хронический зуд	Атопический блефароконъюнктивит. Гангренозная пиодермия**. Гнездная алопеция**. Дисгидротическая ладонная экзема. Паронихия Перианальная болезнь Крона. Полосовидный лишай. Псориаз ногтевых пластин. Раздражительный контактный дерматит. Реакция «трансплантат против хозяина». Узловатое пруриго. Хронический актинический дерматит	Амилоидоз. Ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией. Баланит. Блестящий лишай. Болезнь Дарье. Болезнь Фокса–Фордайса. Болезнь Хейли–Хейли. Воспалительный линейный бородавчатый эпидермальный невус. Географический язык. Гнойный гидраденит. Грибовидный микоз. Золотистый лишай. Кожная лимфоцитома. Кожный мастоцитоз. Кольцевидная гранулема. Липоидный некробиоз. Микседематозный лишай. Некротическая акральная эритема. Периоральный дерматит. Перистомальное поражение кожи. Подрывающий фолликулит Гофмана. Простой хронический лишай. Пустулезный псориаз. Реактивный артрит. Саркоидоз. Синдром Нетертона. Сливной ретикулярный папилломатоз Гужеро–Карто. Фолликулярный муциноз. Хронический лихеноидный петириаз. Эозинофильная гранулема лица. Эозинофильный пустулезный фолликулит. Эритема дисхромическая стойкая. Эритема кольцевидная центробежная. Эрозивный пустулезный дерматоз. Ювенильный подошвенный дерматоз. Язвы нижних конечностей при ревматоидном артрите

Примечание. \* — используется упрощенная иерархическая схема уровней доказательств: уровень 1 — метаанализы и рандомизированные контролируемые исследования; уровень 2 — неаналитические исследования (например, открытые, неконтролируемые исследования, ретроспективные обзоры медицинских карт); уровень 3 — серии случаев и отчеты о клинических случаях. \*\* — имеющиеся данные говорят о неэффективности.  
Note. \* — a simplified hierarchical scheme of evidence levels is used: level 1 — meta-analyses and randomized controlled trials; level 2 — non-analytical studies (for example, open, uncontrolled studies, retrospective chart reviews); level 3 — case series and clinical case reports. \*\* — data indicate ineffectiveness.

чего мазь такролимуса является ценной альтернативой для лечения у них хронических воспалительных дерматозов.

**Заключение**  
Представленная вторая часть обзора посвящена всестороннему анализу и систематизации клинических данных о применении мази такролимуса при различных кожных заболеваниях, выходящих за рамки атопического дерматита и витилиго. Особое внимание уделено дерматозам, для которых мазь такролимуса применяется off-label, включая розацеа, периоральный и себорейный дерматит, папулосквамозные дерматозы, красную волчанку, различные варианты экземы, алопеции и ряд других дерматологических патологий. Обобщение результатов многочисленных клинических исследований,

в том числе рандомизированных контролируемых испытаний и метаанализов, позволило оценить терапевтическую эффективность препарата, а также его профиль безопасности при длительном применении.

Особое значение имеет тот факт, что мазь такролимуса в большинстве случаев демонстрирует устойчивую эффективность в лечении хронических и рецидивирующих дерматозов, часто сопровождающихся выраженным воспалением и нарушением барьерных функций кожи. В отличие от глюкокортикостероидов препарат не вызывает атрофию кожи, синдром отмены и другие характерные для ТГКС побочные эффекты, что особенно важно при необходимости длительной терапии. Включение мази такролимуса в международные и российские клинические рекомендации по лечению ряда кожных заболеваний

подтверждает ее признание экспертным сообществом и востребованность в реальной клинической практике.

Среди имеющихся и разрабатываемых средств наружной терапии мазь такролимуса сохраняет уникальную позицию благодаря обширной доказательной базе, накопленной за годы применения. Это обеспечивает высокий уровень доверия со стороны врачей и пациентов, а также стабильное место препарата в алгоритмах лечения различных дерматозов. В будущем возможно дальнейшее расширение показаний к применению мази такролимуса, а также интеграция

новых данных о ее эффективности и безопасности в клинические рекомендации.

Таким образом, вторая часть обзора подчеркивает значимость мази такролимуса как универсального средства наружной терапии при широком спектре кожных заболеваний, далеко выходящем за рамки зарегистрированного показания. Систематизация и анализ современных клинических данных позволяют не только обосновать целесообразность ее применения off-label, но и определить направления для дальнейших исследований и совершенствования дерматологической помощи. ■

## Литература/References

1. Amir Ali A, Vender R, Vender R. The Role of IL-17 in Papulopustular Rosacea and Future Directions. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(6):635–641. doi: 10.1177/1203475419867611
2. Горбакова Е.В., Масюкова С.А., Ильина И.В., Арзуманян В.Г. Роль иммунной системы в патогенезе розацеа. Клиническая дерматология и венерология. 2021;20(4):112–116. [Gorbakova EV, Masyukova SA, Ilyina IV, Arzumanian VG. The role of the immune system in the pathogenesis of rosacea. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2021;20(4):112–116. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma202120041112
3. Bhat YJ, Manzoor S, Qayoom S. Steroid-induced rosacea: a clinical study of 200 patients. *Indian J Dermatol.* 2011;56(1):30–32. doi: 10.4103/0019-5154.77547
4. Bamford JT, Elliott BA, Haller IV. Tacrolimus effect on rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(1):107–108. doi: 10.1016/s0190-9622(03)02157-1
5. Garg G, Thami GP. Clinical efficacy of tacrolimus in rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(2):239–240. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02822.x
6. Goldman D. Tacrolimus ointment for the treatment of steroid-induced rosacea: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(6):995–998. doi: 10.1067/mjd.2001.114739
7. Ollech A, Yousif R, Kruse L, Wagner A, Kenner-Bell B, Chamlin S, et al. Topical calcineurin inhibitors for pediatric periorificial dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(6):1409–1414. doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.064
8. Zhang H, Yang L, Wang Y, Zhang D, Tang K, Fang R, et al. Topical calcineurin inhibitors as a double-edged sword in rosacea: A systematic review. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(4):1695–1704. doi: 10.1111/jocd.14315
9. Adalsteinsson JA, Kaushik S, Muzumdar S, Guttman-Yassky E, Ungar J. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2020;29(5):481–489. doi: 10.1111/exd.14091
10. Wikramanayake TC, Borda LJ, Miteva M, Paus R. Seborrheic dermatitis — Looking beyond Malassezia. *Exp Dermatol.* 2019;28(9):991–1001. doi: 10.1111/exd.14006
11. Papp KA, Papp A, Dahmer B, Clark CS. Single-blind, randomized controlled trial evaluating the treatment of facial seborrheic dermatitis with hydrocortisone 1% ointment compared with tacrolimus 0.1% ointment in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(1):e11–e15. doi: 10.1016/j.jaad.2011.02.032
12. Kim TW, Mun JH, Jwa SW, Song M, Kim HS, Ko HC, et al. Proactive treatment of adult facial seborrheic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment: randomized, double-blind, vehicle-controlled, multi-centre trial. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(5):557–561. doi: 10.2340/00015555-1532
13. Joly P, Tejedor I, Tetart F, Cailleux HC, Barrel A, De Preville PA, et al. Tacrolimus 0.1% versus ciclopiroxolamine 1% for maintenance therapy in patients with severe facial seborrheic dermatitis: A multicenter, double-blind, randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(5):1278–1284. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.055
14. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet.* 2021;397(10281):1301–1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6
15. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *J Dermatol.* 2018;45(3):264–272. doi: 10.1111/1346-8138.14139
16. Ioannides D, Vakirlis E, Kemeny L, Marinovic B, Massone C, Murphy R, et al. European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(7):1403–1414. doi: 10.1111/jdv.16464
17. Systemic tacrolimus (FK 506) is effective for the treatment of psoriasis in a double-blind, placebo-controlled study. The European FK 506 Multicentre Psoriasis Study Group. *Arch Dermatol.* 1996;132(4):419–423.
18. Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, Dobozy A, Ruzicka T, Kind P, et al. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol.* 1998;134(9):1101–1102. doi: 10.1001/archderm.134.9.1101
19. Carroll CL, Clarke J, Camacho F, Balkrishnan R, Feldman SR. Topical tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol.* 2005;141(1):43–46. doi: 10.1001/archderm.141.1.43
20. Brune A, Miller DW, Lin P, Cotrim-Russi D, Paller AS. Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2007;24(1):76–80. doi: 10.1111/j.1525-1470.2007.00341.x
21. Bissonnette R, Nigen S, Bolduc C. Efficacy and tolerability of topical tacrolimus ointment for the treatment of male genital psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2008;12(5):230–234. doi: 10.2310/7750.2008.07055
22. Liao YH, Chiu HC, Tseng YS, Tsai TF. Comparison of cutaneous tolerance and efficacy of calcitriol 3 microg g(-1) ointment and tacrolimus 0.3 mg g(-1) ointment in chronic plaque psoriasis involving facial or genitofemoral areas: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2007;157(5):1005–1012. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08201.x
23. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, Feldman SR, Hartle JE, Henning A, et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(5):723–730. doi: 10.1016/j.jaad.2004.07.011
24. Wang C, Lin A. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2014;18(1):8–14. doi: 10.2310/7750.2013.13059
25. De Simone C, Maiorino A, Tassone F, D'Agostino M, Caldarola G. Tacrolimus 0.1% ointment in nail psoriasis: a randomized controlled

- open-label study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(8):1003–1006. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04642.x
26. Apalla Z, Sotiriou E, Trigoni A, Ioannides D. Psoriatic cheilitis: a report of 2 cases treated successfully with topical tacrolimus and a review of the literature. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(8):687–689. doi: 10.1016/j.ad.2015.01.016
27. Bubna AK. Comparison of the clinical efficacy of topical tretinoin 0.05% cream and tacrolimus 0.1% ointment plus iontophoresis in the management of palmoplantar psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2024;49(6):599–606. doi: 10.1093/ced/llae046
28. Elmets CA, Korman NJ, Prater EF, Wong EB, Rupani RN, Kivelevitch D, et al. Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(2):432–470. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.087
29. Olivier V, Lacour JP, Mousnier A, Garraffo R, Monteil RA, Ortonne JP. Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study. *Arch Dermatol.* 2002;138(10):1335–1338. doi: 10.1001/archderm.138.10.1335
30. Sun SL, Liu JJ, Zhong B, Wang JK, Jin X, Xu H, et al. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2019;181(6):1166–1176. doi: 10.1111/bjd.17898
31. Guo CL, Zhao JZ, Zhang J, Dong HT. Efficacy of Topical Tacrolimus for Erosive Oral Lichen Planus: A Meta-analysis. *Chin Med Sci J.* 2015;30(4):210–217. doi: 10.1016/s1001-9294(16)30002-5
32. Su Z, Hu J, Cheng B, Tao X. Efficacy and safety of topical administration of tacrolimus in oral lichen planus: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Oral Pathol Med.* 2022;51(1):63–73. doi: 10.1111/jop.13217
33. Pinto J, Waghmare M, Bhor K, Santosh V, Manoj R, Samson S. Efficacy and Safety of Topical Tacrolimus in Comparison with Topical Corticosteroids, Calcineurin Inhibitors, Retinoids and Placebo in Oral Lichen Planus: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2023;24(2):389–400. doi: 10.31557/APJCP.2023.24.2.389
34. da Silva EL, de Lima TB, Rados PV, Visioli F. Efficacy of topical non-steroidal immunomodulators in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2021;25(9):5149–5169. doi: 10.1007/s00784-021-04072-7
35. Samyia M, Lin AN. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in lichen planus. *J Cutan Med Surg.* 2012;16(4):221–229. doi: 10.1177/120347541201600403
36. Little AJ, Vesely MD. Cutaneous Lupus Erythematosus: Current and Future Pathogenesis-Directed Therapies. *Yale J Biol Med.* 2020;93(1):81–95.
37. Yoshimasu T, Ohtani T, Sakamoto T, Oshima A, Furukawa F. Topical FK506 (tacrolimus) therapy for facial erythematous lesions of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. *Eur J Dermatol.* 2002;12(1):50–52.
38. Tzung TY, Liu YS, Chang HW. Tacrolimus vs. clobetasol propionate in the treatment of facial cutaneous lupus erythematosus: a randomized, double-blind, bilateral comparison study. *Br J Dermatol.* 2007;156(1):191–192. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07595.x
39. Pothinanthong P, Janjumsang P. A comparative study in efficacy and safety of 0.1% tacrolimus and 0.05% clobetasol propionate ointment in discoid lupus erythematosus by modified cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index. *J Med Assoc Thai.* 2012;95(7):933–940.
40. Barua DP, Chowdhury MIH, Mowla MR, Reich A, Murrell D, Ruzicka T. Comparison of effectiveness of topical tacrolimus 0.1% vs topical halobetasol propionate 0.05% as an add-on to oral hydroxychloroquine in discoid lupus erythematosus. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14675. doi: 10.1111/dth.14675
41. Kuhn A, Gensch K, Haust M, Schneider SW, Bonsmann G, Gaebele-Wissing N, et al. Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(1):54–64. doi: 10.1016/j.jaad.2010.03.037
42. Wang X, Zhang L, Luo J, Wu Z, Mei Y, Wang Y, et al. Tacrolimus 0.03% ointment in labial discoid lupus erythematosus: A randomized, controlled clinical trial. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(11):1221–1228. doi: 10.1002/jcph.537
43. Tramontana M, Hansel K, Bianchi L, Sensini C, Malatesta N, Stingeni L. Advancing the understanding of allergic contact dermatitis: from pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1184289. doi: 10.3389/fmed.2023.1184289
44. Лысенко О.В., Зиганшин О.Р., Лукьянчикова Л.В. Иммунологические критерии в диагностике инфекционной экземы. *Клиническая дерматология и венерология.* 2015;14(6):50–55. [Lysenko OV, Ziganshin OR, Luk'ianchikova LV. The immunological criteria in the diagnosis of infectious eczema. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2015;14(6):50–55. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma201514650-55
45. Belsito D, Wilson DC, Warshaw E, Fowler J, Ehrlich A, Anderson B, et al. A prospective randomized clinical trial of 0.1% tacrolimus ointment in a model of chronic allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(1):40–46. doi: 10.1016/j.jaad.2006.03.025
46. Alomar A, Puig L, Gallardo CM, Valenzuela N. Topical tacrolimus 0.1% ointment (protopic) reverses nickel contact dermatitis elicited by allergen challenge to a similar degree to mometasone furoate 0.1% with greater suppression of late erythema. *Contact Dermatitis.* 2003;49(4):185–188. doi: 10.1111/j.0105-1873.2003.0217.x
47. Saripalli YV, Gadzia JE, Belsito DV. Tacrolimus ointment 0.1% in the treatment of nickel-induced allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(3):477–482. doi: 10.1067/s0190-9622(03)01826-7
48. Han JS, Won KH, Chang SE, Kim JE. Tacrolimus 0.1% ointment in the treatment of allergic contact dermatitis: a new approach. *Int J Dermatol.* 2014;53(10):e470–e471. doi: 10.1111/ijd.12641
49. Schnopp C, Remling R, Möhrenschrager M, Weigl L, Ring J, Abeck D. Topical tacrolimus (FK506) and mometasone furoate in treatment of dyshidrotic palmar eczema: a randomized, observer-blinded trial. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(1):73–77. doi: 10.1067/mjd.2002.117856
50. Katsarou A, Makris M, Papagiannaki K, Lagogianni E, Tagka A, Kalogeromitros D. Tacrolimus 0.1% vs mometasone furoate topical treatment in allergic contact hand eczema: a prospective randomized clinical study. *Eur J Dermatol.* 2012;22(2):192–196. doi: 10.1684/ejd.2011.1615
51. Schliemann S, Kelterer D, Bauer A, John SM, Skudlik C, Schindera I, et al. Tacrolimus ointment in the treatment of occupationally induced chronic hand dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2008;58(5):299–306. doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01314.x
52. Thelmo MC, Lang W, Brooke E, Osborne BE, McCarty MA, Jorizzo JL, et al. An open-label pilot study to evaluate the safety and efficacy of topically applied tacrolimus ointment for the treatment of hand and/or foot eczema. *J Dermatolog Treat.* 2003;14(3):136–140. doi: 10.1080/09546630310009491
53. Al-Amri AM. Long-term follow-up of tacrolimus ointment for treatment of atopic keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(2):280–286. doi: 10.1016/j.ajo.2013.10.006
54. Kiiski V, Remitz A, Reitamo S, Mandelin J, Kari O. Long-term safety of topical pimecrolimus and topical tacrolimus in atopic blepharoconjunctivitis. *JAMA Dermatol.* 2014;150(5):571–573. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.7016
55. Remitz A, Virtanen HM, Reitamo S, Kari O. Tacrolimus ointment in atopic blepharoconjunctivitis does not seem to elevate intraocular pressure. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(3):e295–e296. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01834.x
56. Virtanen HM, Reitamo S, Kari M, Kari O. Effect of 0.03% tacrolimus ointment on conjunctival cytology in patients with severe atopic blepharoconjunctivitis: a retrospective study. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84(5):693–695. doi: 10.1111/j.1600-0420.2006.00699.x



57. Nivenius E, van der Ploeg I, Jung K, Chrysanthou E, van Hage M, Montan PG. Tacrolimus ointment vs steroid ointment for eyelid dermatitis in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Eye (Lond)*. 2007;21(7):968–975. doi: 10.1038/sj.eye.6702367
58. Saha BC, Kumari R, Ambasta A. Comparison of efficacy and safety of 0.03% and 0.1% tacrolimus ointment in children with vernal keratoconjunctivitis. *Ther Adv Ophthalmol*. 2023;15:25158414231173532. doi: 10.1177/25158414231173532
59. Ali W, Alam Khan S, Ullah Khan F, Khan S, Khan WA, Zafar R, et al. Long-Term Clinical Outcome of Tacrolimus Skin Ointment (0.03%) for the Treatment of Vernal Keratoconjunctivitis: A Quasi-Experimental Study. *Cureus*. 2023;15(12):e50579. doi: 10.7759/cureus.50579
60. Rivkin AC, Bernhisel AA. Conjunctival lymphoid hyperplasia treated with topical tacrolimus: A report of two cases. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2025;37:102256. doi: 10.1016/j.joc.2025.102256
61. Sivanandam A, Sattarova V, Areaux RG Jr. Dupilumab-associated ectropion and punctal stenosis treated with tacrolimus ointment (0.03%) in a 15-year-old girl. *J AAPOS*. 2022;26(5):275–278. doi: 10.1016/j.jaapos.2022.07.002
62. Kymionis GD, Kankariya VP, Kontadakis GA. Tacrolimus ointment 0.03% for treatment of refractory childhood phlyctenular keratoconjunctivitis. *Cornea*. 2012;31(8):950–952. doi: 10.1097/ICO.0b013e318243f69d
63. Joko T, Shiraishi A, Ogata M, Ohashi Y. Therapeutic Effect of 0.1% Topical Tacrolimus for Childhood Interstitial Keratitis Refractory to Cyclosporine. *J Nippon Med Sch*. 2016;83(1):31–34. doi: 10.1272/jnms.83.31
64. Rodríguez-Ausín P, Antolín-García D, Ruano Del Salado M, Hita-Antón C. Topical tacrolimus 0.03% for the treatment of ocular psoriasis. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016;91(10):505–507. doi: 10.1016/j.oftal.2016.03.017
65. Passeron T, King B, Seneschal J, Steinhoff M, Jabbari A, Ohya M, et al. Inhibition of T-cell activity in alopecia areata: recent developments and new directions. *Front Immunol*. 2023;14:1243556. doi: 10.3389/fimmu.2023.1243556
66. Dahabreh D, Jung S, Renert-Yuval Y, Bar J, Del Duca E, Guttman-Yassky E. Alopecia Areata: Current Treatments and New Directions. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(6):895–912. doi: 10.1007/s40257-023-00808-1
67. Ezzat R, Alenezi S, Miteva M. Frontal Fibrosing Alopecia Part II: Etiopathogenesis and Management. *J Am Acad Dermatol*. 2025;S0190-9622(25)00041-6. doi: 10.1016/j.jaad.2024.08.086
68. Price VH, Willey A, Chen BK. Topical tacrolimus in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(1):138–139. doi: 10.1016/j.jaad.2004.05.019
69. Park SW, Kim JW, Wang HY. Topical tacrolimus (FK506): treatment failure in four cases of alopecia universalis. *Acta Derm Venereol*. 2002;82(5):387–388. doi: 10.1080/000155502320624203
70. Rigopoulos D, Gregoriou S, Korfitis C, Gintzou C, Vergou T, Katrinaki A, et al. Lack of response of alopecia areata to pimecrolimus cream. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(4):456–457. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02367.x
71. Kuldeep C, Singhal H, Khare AK, Mittal A, Gupta LK, Garg A. Randomized comparison of topical betamethasone valerate foam, intralesional triamcinolone acetonide and tacrolimus ointment in management of localized alopecia areata. *Int J Trichology*. 2011;3(1):20–24. doi: 10.4103/0974-7753.82123
72. Nassar A, Elradi M, Radwan M, Albalat W. Comparative evaluation of the efficacy of topical tacrolimus 0.03% and topical calcipotriol 0.005% mixed with betamethasone dipropionate versus topical clobetasol 0.05% in treatment of alopecia areata: A clinical and trichoscopic study. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(4):1297–1303. doi: 10.1111/jocd.15558
73. Rizzetto G, De Simoni E, Gioacchini H, Molinelli E, Offidani A, Simonetti O. Fractionated CO<sub>2</sub> Laser in Combination with Topical Tacrolimus for Chronic Alopecia Areata: A Case Series Study. *Life (Basel)*. 2024;14(9):1128. doi: 10.3390/life14091128
74. Rokni GR, Emadi SN, Dabbaghzade A, Jahantigh N, Beyzaee AM, Sharma A, et al. Evaluating the combined efficacy of oral isotretinoin and topical tacrolimus versus oral finasteride and topical tacrolimus in frontal fibrosing alopecia-A randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(2):613–619. doi: 10.1111/jocd.15232
75. Mahmoudi H, Rostami A, Tavakolpour S, Nili A, Teimourpour A, Salehi Farid A, et al. Oral isotretinoin combined with topical clobetasol 0.05% and tacrolimus 0.1% for the treatment of frontal fibrosing alopecia: a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(1):284–290. doi: 10.1080/09546634.2020.1750553
76. Guenther L, Lynde C, Poulin Y. Off-Label Use of Topical Calcineurin Inhibitors in Dermatologic Disorders. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(4\_suppl):27S–34S. doi: 10.1177/1203475419857668
77. Weiner DM, Clark AK, Bhansali RS, Pappas-Taffer L, Barta SK, Villaseñor-Park J, et al. Usage and safety of topical tacrolimus in patients with mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(6):1200–1201. doi: 10.1111/ced.15162
78. Bastida J, Valerón-Almazán P, Santana-Molina N, Medina-Gil C, Carretero-Hernández G. Treatment of folliculitis decalvans with tacrolimus ointment. *Int J Dermatol*. 2012;51(2):216–220. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05212.x
79. Ruggiero A, Marasca C, Villani A, Fabbrocini G, Martora F. Tacrolimus ointment may improve the effectiveness of adalimumab in patients with hidradenitis suppurativa: a novel promising treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(10):1871–1872. doi: 10.1111/ced.15299
80. Mandelin J, Eklund KK, Reitamo S. Leg ulcers treated with topical tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(6):633–634. doi: 10.2340/00015555-0973
81. Mahajan VK, Chauhan PS, Mehta KS, Sharma AL. Erythema Dyschromicum Perstans: Response to Topical Tacrolimus. *Indian J Dermatol*. 2015;60(5):525. doi: 10.4103/0019-5154.164452
82. Manjhi M, Yadav P, Mohan S, Sonthalia S, Ramesh V, Kashyap V. A comparative study of topical tacrolimus and topical triamcinolone acetonide in nodular scabies. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13954. doi: 10.1111/dth.13954
83. Harada Y, Takahashi M, Niiyama S, Oharaseki T, Fukuda H. Successful treatment of lichen aureus using topical tacrolimus. *Eur J Dermatol*. 2022;32(1):135–137. doi: 10.1684/ejd.2022.4209
84. Bensignor E, Olivry T. Treatment of localized lesions of canine atopic dermatitis with tacrolimus ointment: a blinded randomized controlled trial. *Vet Dermatol*. 2005;16(1):52–60. doi: 10.1111/j.1365-3164.2005.00419.x
85. Marsella R, Nicklin CF, Saglio S, Lopez J. Investigation on the clinical efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment (Protopic) in canine atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *Vet Dermatol*. 2004;15(5):294–303. doi: 10.1111/j.1365-3164.2004.00397.x
86. Griffies JD, Mendelsohn CL, Rosenkrantz WS, Muse R, Boord MJ, Griffin CE. Topical 0.1% tacrolimus for the treatment of discoid lupus erythematosus and pemphigus erythematosus in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2004;40(1):29–41. doi: 10.5326/0400029
87. Chung TH, Ryu MH, Kim DY, Yoon HY, Hwang CY. Topical tacrolimus (FK506) for the treatment of feline idiopathic facial dermatitis. *Aust Vet J*. 2009;87(10):417–420. doi: 10.1111/j.1751-0813.2009.00488.x
88. Torrelles SL, Luong RH, Felt SA, McClure DE. Tacrolimus ointment: a novel and effective topical treatment of localized atopic dermatitis in a rhesus macaque (*Macaca mulatta*). *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2009;48(3):307–311.
89. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol*. 2010;21(3):233–248. doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00889.x

---

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

---

**Author's 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: Россия, 125315, Москва, Ленинградский пр-кт, д. 72, корп. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6309-7044>; eLibrary SPIN: 1315-4785; e-mail: [prof.preobrazhenskii@gmail.com](mailto:prof.preobrazhenskii@gmail.com)

---

---

#### Information about the author

---

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

---

Статья поступила в редакцию: 21.07.2025

Принята к публикации: 10.12.2025

Опубликована онлайн: 15.01.2026

Submitted: 21.07.2025

Accepted: 10.12.2025

Published online: 15.01.2026