

# 15 лет применения такролимуса в медицинской практике

Ю.С. Кондратьева, О.А. Кокина, А.А. Ведлер

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России  
656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40

В обзоре приведены современные данные литературы по использованию во врачебной практике такролимуса. Представлены результаты отечественных и зарубежных исследований по оценке эффективности и безопасности применения препарата при различных дерматозах.

Ключевые слова: **иммуномодулятор, такролимус, хронические дерматозы, эффективность, безопасность, Такропик.**

Контактная информация: julia\_jsk@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (5): 63—71.

# 15 year experience of tacrolimus application in medical practice

Y.S. Kondratyeva, O.A. Kokina, A.A. Vedler

Altai Medical State University  
Prospekt Lenina, 40, Barnaul, 656038, Russia

The review presents modern literature data on the use of tacrolimus in medical practice. The results of national and international research on the effectiveness and safety of the drug at various dermatoses are presented.

Key words: **Immunomodulator, tacrolimus, chronic dermatose, efficiency, safety, Tacropic.**

Corresponding author: julia\_jsk@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 5: 63—71.

■ Иммунотропные лекарственные препараты — это препараты, у которых лечебный эффект связан с их преимущественным (или селективным) действием на иммунную систему человека. Различают три основные группы иммунотропных лекарственных препаратов: иммуномодуляторы, иммуностимуляторы и иммунодепрессанты [1]. Иммуномодуляторы — лекарственные препараты, восстанавливающие в терапевтических дозах функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту). Следовательно, иммунологический эффект иммуномодуляторов зависит от исходного состояния иммунитета больного: эти лекарственные средства понижают повышенные и повышают пониженные показатели иммунитета. В соответствии с названием иммуностимуляторы — это такие лекарственные препараты, которые преимущественно усиливают иммунитет, доводя пониженные показатели до нормальных значений [2].

Современная медицина нашла решение многочисленных проблем, в том числе и снижение риска развития нежелательных тяжелых последствий пересадки кожи и органов. Препараты с иммуносупрессивным действием, в том числе и такролимус, совершили революцию в данном вопросе. В дальнейшем были разработаны местные лекарственные формы такролимуса, позволившие широко внедрить его в качестве эффективного наружного средства лечения воспалительных заболеваний кожи с Т-клеточным механизмом патогенеза в дерматологическую практику [3].

Такролимус был выделен из ферментного бульона с культурой *Streptomyces tsukubaensis* — обитающего в почве микроорганизма, обнаруженного в области Цукубы, Япония [3].

Впервые в 1999 г. такролимус был разрешен к применению в Японии, в 2000 г. — в США, в 2002 г. — в странах Евросоюза. В настоящее время мазь такролимуса разрешена к применению в 71 стране мира [4].

Название «такролимус» образовано путем комбинации буквы «т» (в английском варианте — *t*) от названия горы Цукуба (*Tsukuba*), где были взяты образцы почвы, «акрол» — от «макролид» и «имус» — от «иммуносупрессант» [5].

Диапазон применения такролимуса в медицинской практике достаточно широк. Отмечено, что такролимус вызывал улучшение течения фоновых дерматозов у пациентов, которые получали его в связи с трансплантацией. Таким образом, открытие такролимуса привело к лучшему пониманию патогенеза ряда кожных заболеваний [6].

Важной характеристикой такролимуса является то, что он имеет отчетливо иной механизм действия по сравнению с применяемыми в настоящее время для местного подавления иммунитета глюкокортикоидами. Этот альтернативный механизм, а также особенности проницаемости кожи для такролимуса имеют важное значение для эффективности и развития

побочных эффектов по сравнению с циклоспорином или гидрокортизоном и его сильнодействующими производными [7].

Такролимус имеет такой же механизм действия, как и циклоспорин, но по силе эффекта превосходит последний в 10—100 раз [8]. Особенно важно, что свойства циклоспорина не позволяют применять его местно, тогда как такролимус существует в форме как для системного, так и для местного применения, чему способствовали особенности строения молекулы препарата: большая молекулярная масса (822 Д) резко затрудняет пенетрацию такролимуса в кожу, так как свободно проходить через кожный барьер могут только вещества, молекулярная масса которых меньше 500 Д. Такролимус является высокоактивным иммуносупрессивным препаратом. Связывается с цитозольным белком (FKBP12), отвечающим за внутриклеточную кумуляцию препарата. Комплекс FKBP12-такролимус, специфически и конкурентно взаимодействуя с кальциневрином, ингибирует его, что приводит к кальцийзависимому ингибированию Т-клеточных сигнальных путей трансдукции и предотвращению транскрипции дискретной группы лимфокинных генов. Подавляет формирование цитотоксических лимфоцитов, которые в основном отвечают за отторжение трансплантата, снижает активацию Т-клеток, зависящую от Т-хелперов пролиферацию В-клеток, а также формирование лимфокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) -2 и -3 и гамма-интерферон, экспрессию рецептора ИЛ-2 [9].

Несмотря на относительно большую молекулярную массу (822 Д), показатель абсорбции такролимуса при его нанесении на неповрежденную кожу составляет 3,1, 4,9 и 6,8 нг/см<sup>2</sup> в час для мази с концентрацией активного вещества 0,03%, 0,1% и 0,3% соответственно [4, 5]. Таким образом, в ходе местной терапии кожа пациента будет абсорбировать все меньшие количества такролимуса по мере его выздоровления. Подобная способность к саморегуляции является большим преимуществом такролимуса, так как уменьшает риск развития нежелательных лекарственных реакций в течение курса лечения [10].

S. Reitamo и соавт. (1998) продемонстрировали на коже ягодичной зоны здоровых добровольцев блокирование синтеза коллагена сильнодействующим бетаметазоном после семидневного применения, в то время как местное применение такролимуса (0,1% или 0,3% мазь) в этой же области не оказывало никакого влияния на синтез коллагена [11].

В сравнении с циклоспорином А при местном применении такролимус в большей степени проникает в кожу. В то же время в самой коже оба препарата обнаруживались примерно в равнозначных количествах. Благоприятный профиль абсорбции такролимуса может быть связан с его несколько меньшей липофильностью и меньшей молекулярной массой по сравне-

нию с циклоспорином А (882 и 1202 Д соответственно). При пероральном приеме абсорбция такролимуса переменна и незначительна. Биодоступность препарата колеблется от 5 до 67% [12]. При системном применении такролимус выводится с желчью. Клиренс составляет 2,25 л/ч, период полувыведения — 40 ч [4].

Противопоказаниями к применению препарата являются повышенная чувствительность к такролимусу, макролидам, беременность и кормление грудью, детский возраст до 2 лет [13].

В 2005 г. администрация по контролю за качеством лекарственных средств и пищевых продуктов США (Food and Drug Administration, FDA) опубликовала предупреждение о возможной связи между применением пимекролимуса и такролимуса и развитием онкологических заболеваний [14].

Данное предупреждение явилось следствием эмпирической экстраполяции данных об увеличении риска малигнизации при системном (инъекционном и пероральном) применении ингибиторов кальциневрина, практикующемся в трансплантологии, однако подобная экстраполяция не является в полной мере корректной. Данная информация привлекла большое внимание практикующих врачей и исследователей, зачастую получая неоднозначную оценку. Рандомизированные контролируемые исследования показали, что применение топических ингибиторов кальциневрина вызывает меньшую вероятность развития рака кожи, чем плацебо и топические кортикостероиды (ТКС). Риск развития онкологических заболеваний кожи при использовании такролимуса и пимекролимуса в 11,9 раза ниже по сравнению с плацебо и ТКС. Несколько дерматологических ассоциаций заявили о безопасности применения топических ингибиторов кальциневрина. Кроме того, независимая онкологическая экспертиза сделала заявление об отсутствии связи между возникновением лимфом кожи и применением такролимуса и пимекролимуса [15].

Побочные явления встречаются редко. Обычно они слабо или умеренно выражены, носят преходящий характер, исчезают в течение 1-й недели лечения (ощущение жжения и зуда, гиперемия, боль, парестезии и кожная сыпь в месте нанесения). Во время лечения часто встречается непереносимость алкоголя (усиливается чувство жжения при нанесении мази) [16].

Мазь такролимуса является одним из наиболее изученных препаратов в истории дерматологии: проведены десятки клинических исследований, в которых приняли участие более 26 тыс. пациентов (см. таблицу) [17]. Положительные свойства такролимуса изучали в многочисленных клинических исследованиях с участием взрослых и детей от 2 лет. Препарат продемонстрировал эффективность по сравнению как с плацебо, так и со стандартной наружной терапией (местные глюкокортикостероиды, увлажняющие средства) [18—23].

S. Karvonen и соавт. (1998) проведено сравнительное двойное слепое 12-месячное клиническое исследование с участием 257 взрослых пациентов с атопическим дерматитом (АД) легкой, средней степени тяжести и тяжелым. После проведения начального лечения обострения АД с применением мази такролимуса (0,1%) 2 раза в сутки и при достижении регресса высыпаний пациенты были рандомизированы в 2 группы. Больные 1-й группы получали проактивную терапию мазью такролимуса (0,1%) дважды в неделю, пациенты 2-й группы 2 раза в неделю использовали мазь плацебо. В случае развития обострения больные переходили на использование препарата 2 раза в день. Проактивное лечение на протяжении 12 мес. способствовало тому, что обострения АД у данных больных наблюдались в 3 раза реже, чем в группе пациентов, получавших лечение только в период обострений; средний срок наступления рецидива заболевания при проведении проактивного лечения составил 142 дня в сравнении с 15 днями у больных без такового. Показано, что проактивное лечение значительно улучшает качество жизни у пациентов со средними и тяжелыми проявлениями заболевания и приводит к снижению количества потребления активного препарата у пациентов с тяжелым АД в сравнении с реактивным режимом лечения [24].

Хотя единственным официально зарегистрированным показанием к терапии мазью такролимуса является АД, накоплен значительный массив клинических данных по его применению при таких дерматозах, как псориаз, себорейный дерматит, витилиго, красный плоский лишай, актиническое пруриго, розацеа, гангренозная пиодермия, контактный дерматит.

В одном из крупномасштабных исследований L. Weck (2005) с участием 1000 пациентов с умеренным и тяжелым АД продемонстрировано, что при лечении такролимусом в течение 6 мес. обострения возникали только у 11% больных. В то же время в группе, получавшей гидрокортизона 17-бутират, частота рецидивов составила 26% ( $p = 0,01$ ). Кроме того, в группе такролимуса по сравнению с группой ТКС доля пациентов, достигших клинической ремиссии и значительного улучшения, была выше ( $p < 0,001$ ) [25].

S. Reitamo и соавт. (2000) провели ряд исследований, посвященных изучению эффективности такролимуса у 316 взрослых пациентов с АД. Заметное улучшение было отмечено уже через 1 нед. лечения у 54% пациентов, через 6 мес. интермиттирующей терапии — у 81% пациентов и через 12 мес. — у 86% пациентов, при этом побочных эффектов и системного воздействия препарата исследователи не отмечали [26]. В 2002 г. S. Reitamo и соавт. провели сравнительное исследование эффективности такролимуса и 0,1% гидрокортизона 17-бутирата у 570 взрослых пациентов с АД средней и тяжелой степени. Результаты исследования свидетельствовали о сходной

Таблица

Результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований эффективности в период 1997—2015 гг.

Год исследования	Страна	Авторы	Заболевание	Число наблюдений
1997	Германия	T. Ruzicka, T. Bieber, E. Schopf и соавт. [18]	АД	54
1998	США	M. Boguniewicz, V. Fiedler и соавт.	АД	180
1998	Финляндия	S. Karvonen, L. Rasanen, W. Cunliffe [24]	АД	257
1998	Италия	S. Alaiti, S. Kang, V. Fiedler	АД	39
1998—2005	Китай	J. Yan, S. Chen, X. Wang	АД	349
2000	Финляндия	S. Reitamo, A. Wollenberg и соавт. [26]	АД	316
2001	США	S. Kang, A. Lucky, D. Pariser	АД	225
2002	Финляндия	S. Reitamo, M. Rustin, T. Ruzicka и соавт. [27]	АД	1130
2004	США	M. Lebwohl, A. Freeman	Псориаз	167
2005	США	A. Paller, M. Lebwohl, A. Fleischer и соавт. [29]	АД	650
2005	Италия	S. Leonardi, N. Rotolo и соавт.	АД	1000
2005	Англия	L. Drake, M. Prendergast и соавт. [33]	АД	68 987
2005	Финляндия	S. Reitamo, J. Ortonne, C. Sand	АД	972
2005	США	N. Neylor, C. Elmets, E. Jaracz	АД	9813
2005	США	A. Paller, M. Lebwohl, A. Fleischer и соавт. [29]	АД	1065
2007	США	D. Margolis, O. Hoffstad, W. Bilker	АД	5000
2007	США	F. Arrelano, C. Wentworth, A. Arana	АД	293 253
2008	США	W. Abramovits, A. Fleisher, E. Jaracz	АД	188
2009	Нидерланды	Astellas Pharma US Inc.	АД	524
2009	Финляндия	N. Doss, S. Reitamo, L. Dubertret	АД	479
2011	Россия	Н.В. Кунгуров и соавт.	АД	38
2013	Россия	Н.Г. Кочергин и соавт.	АД	67
2013	Россия	О.Ю. Олисова и соавт.	АД	30
2014	Россия	О.В. Лысенко и соавт. [30]	АД	29
2014	Россия	А.В. Самцов и соавт.	АД	36
2014	Республика Беларусь	В.Г. Панкратов и соавт.	Склероатрофический лишай	32
2015	Франция	M. Cavalié, K. Ezzedine и соавт. [46]	Витилиго	56
2015	Италия	S. Ribero, M. Stieger и соавт. [41]	Красный плоский лишай	21

эффективности 0,1% такролимуса и 0,1% гидрокортизона 17-бутирата. В аналогичном исследовании, проведенном в группе из 560 детей, которым назначали мазь такролимуса (0,1% или 0,03%) или 1% мазь гидрокортизона ацетата, мазь такролимуса в любой концентрации была значительно эффективнее 1% гидрокортизона ацетата [27—28].

Вызывает интерес исследование A. Paller и соавт. (2005), в котором сравнивали эффективность такролимуса и пимекролимуса. По результатам исследования, в соответствии с индексом EASI (индекс рас-

пространенности и тяжести экземы) такролимус был значительно эффективнее пимекролимуса у взрослых (54,1% против 34,9%;  $p < 0,0001$ ), у детей со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания (67,2% против 56,4%;  $p = 0,04$ ), на 1-й неделе лечения у детей с легким течением (39,2% против 31,2%;  $p = 0,04$ ). Следует отметить, что показанием к применению такролимуса является АД среднетяжелого и тяжелого течения, тогда как пимекролимус показан только при АД легкой и средней степеней тяжести. Необходимо помнить, что такролимус выпускается в разных

концентрациях в отличие от пимекролимуса: у детей от 2 до 16 лет он применяется в концентрации 0,03%, у взрослых — 0,1% [29].

В ходе исследования О. В. Лысенко и соавт. (2014) было отмечено, что у больных АД с тяжелыми резистентными к терапии формами заболевания использование в наружной терапии 0,1% мази такролимуса в течение 28 дней приводит к уменьшению индекса SCORAD в 3,2 раза, индекса HADS (степени тревоги и депрессии) — в 6 раз. Динамика индексов SCORAD и HADS у наблюдаемых групп продемонстрировала высокую клиническую эффективность препарата и значительное положительное влияние успешности терапии на психоэмоциональное состояние больных [30].

В связи с отсутствием серьезных нежелательных лекарственных реакций такролимус является оптимальным выбором для лечения АД при локализации поражений на лице. Н. Nakagawa и соавт. (1995) сообщили, что мазь такролимуса 0,03%, 0,1% и 0,3% по эффективности значительно превосходила циклоспорин А при лечении АД данной локализации. Авторы отметили, что зуд в значительной мере купировался уже через 3 дня терапии такролимусом. В другом клиническом исследовании, проведенном Н. Аоуата и соавт. (1995), авторы также с успехом применяли мазь такролимуса 0,1% для лечения АД с локализацией очагов поражения на лице [31, 32].

С целью оценки влияния терапии такролимусом на качество жизни пациентов L. Drake и соавт. (2001) провели клиническое исследование у взрослых пациентов и детей, призванное изучить субъективную оценку пациентами применения такролимуса. Исходные показатели сравнивались с таковыми через 12 нед. лечения. В их число входили выраженность наблюдавшихся у пациентов симптомов заболевания, их ощущения, влияние на рутинную и трудовую деятельность, отдых, отношения с окружающими и качество сна. В целом исследователи пришли к выводу, что АД является тяжким недугом, оказывающим влияние на многие сферы жизни пациента, и применение мази такролимуса в концентрациях 0,03% и 0,1% приводило к значительному повышению качества жизни. Кроме того, как показатель общей удовлетворенности пациентов лечением можно отметить, что пациенты, использовавшие такролимус, выражали гораздо более сильное желание продолжать лечение им, чем пациенты контрольной группы [33].

А. Remitz и соавт. (2009) в своем обзоре клинических исследований подтвердили безопасность применения мази такролимуса при долгосрочном (до 4 лет) и краткосрочном применении у пациентов, страдающих АД. В долгосрочных исследованиях (продолжительность более 4 лет) побочных эффектов, связанных с системным применением такролимуса (систем-

ной иммуносупрессии, увеличения риска развития инфекции, лимфом и рака кожи), не выявлено. Кроме того, авторы наблюдали за пациентами, периодически применяющими местную форму такролимуса на протяжении 14 лет. В течение 4 лет, пока проводилось исследование, авторы не отметили увеличения риска развития инфекции и онкологических заболеваний кожи, которые могли бы быть связаны с длительным применением мази такролимуса [34].

Отечественные ученые И. М. Корсунская и соавт. (2011) также в ходе исследований подтвердили эффективность и безопасность такролимуса в топической терапии АД [17].

В ряде исследований была доказана эффективность такролимуса при лечении АД в педиатрической практике. А. Paller и соавт. (2001) оценивали эффективность и безопасность мази такролимуса 0,03% и 0,1% при лечении 351 ребенка в возрасте 2—15 лет (средний возраст 6,1 года), страдавшего АД средней тяжести, в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, длившегося 12 нед. [20]. Критерием эффективности терапии было достижение клинического улучшения на 90% и более (полное очищение кожи или очень выраженное улучшение) по завершении лечения. Такой результат наблюдался у 40,7% детей, получавших мазь такролимуса 0,1%, у 35,9% детей, получавших мазь такролимуса 0,03%, и у 6,9% получавших плацебо. Количество пациентов, у которых по завершении лечения наблюдалось улучшение более чем на 50%, при использовании мази такролимуса 0,1%, 0,03% и плацебо составило 78,0, 72,6 и 26,7% соответственно. Мазь такролимуса в обеих концентрациях отличалась хорошей переносимостью, наблюдалось лишь незначительное количество побочных эффектов [20].

Особенно показательны данные метаанализа, проведенного Y. Jui и соавт. (2008), в котором была осуществлена статистическая обработка сводных результатов 8 клинических исследований, проведенных в период с 1998 по 2005 г. В общей сложности в анализ были включены 349 детей, получавших лечение мазью такролимуса 0,03%, и 363 ребенка, получавших мазь такролимуса 0,1%. Статистически значимых различий по критерию эффективности между группами пациентов, получавших мазь такролимуса в концентрациях 0,03% и 0,1%, выявлено не было. При этом эффективность лечения такролимусом была значительно выше, чем эффективность терапии 1% гидрокортизона ацетатом и 1% пимекролимусом, — в этих случаях различия были достоверны. Основными нежелательными реакциями при использовании такролимуса были жжение и зуд, при этом их частота не отличалась от таковой у пациентов, получавших плацебо, но была достоверно выше, чем у получавших гидрокортизона ацетат [35].

Ряд клинических исследований показал максимальную эффективность 0,1% мази такролимуса при лечении интертригинозного псориаза и псориаза в области лица [36—38]. Получены положительные результаты лечения больных с генерализованной формой пустулезного псориаза, рефрактерного к терапии стероидами [39, 40].

Такролимус может быть рекомендован для лечения тяжелых или резистентных к лечению форм красного плоского лишая с поражением слизистой полости рта. Результаты наблюдения в течение 53 мес. за группой больных красным плоским лишаем, получавших такролимус в виде 0,1% мази 2 раза в день на очаги поражения на слизистой полости рта, демонстрировали положительную динамику клинической картины. За 2 мес. лечения у 8 из 10 больных с изначально высокой оценкой боли было достигнуто значительное улучшение. У 3 пациентов боль исчезла полностью, в то время как у 9 значительно уменьшилась. Однако у ряда больных отмечались преходящее ощущение жжения в полости рта, а также изменение вкусовых ощущений, которые не соответствовали описанным побочным эффектам препарата [41].

При себорейном дерматите немаловажным фактором в развитии и поддержании воспалительного процесса является колонизация *Pityrosporum ovale* и *Malassezia furfur*. В отношении последнего возбудителя такролимус дает противогрибковый эффект. При локализации процесса на коже лица, волосистой части головы такролимус вызывает выраженное положительное воздействие на клинические симптомы дерматоза как при умеренном, так и при тяжелом течении, что подтверждается результатами рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [42, 43]. Лечебный эффект от применения такролимуса по сравнению с таковым у ТКС более отсрочен (2 нед.), однако общая терапевтическая эффективность сопоставима. Также имеются данные о профилактическом действии 0,1% мази такролимуса при себорейном дерматите в период ремиссии, в том числе при применении по интермиттирующей схеме (1—3 раза в неделю), что позволяет осуществлять длительный контроль над заболеванием [42, 44].

Показано, что такролимус, применяемый в качестве топического нестероидного препарата, может стать альтернативным методом лечения себорейного дерматита [45]. Однако есть сообщения о возможном рецидиве заболевания в течение 2 нед. после прекращения использования препарата [42].

Современные исследования содержат информацию о применении ингибиторов кальциневрина в терапии витилиго в составе комплексного лечения. Считается, что применение препаратов данной группы может способствовать репигментации кожи. Так, группой ученых показано, что применение 0,1%

мази такролимуса эффективно в предотвращении депигментация витилиго [46].

В дальнейших проспективных исследованиях репигментирующая эффективность местного использования 1% мази такролимуса составила 87, 89 и 85% соответственно (в трех исследованиях) при средней длительности использования около 3 мес. Два из этих трех исследований были проведены у детей с витилиго, а данные всех трех исследований указывали на то, что наилучшие результаты были получены на участках кожи, подверженных солнечному облучению (лицо, шея и т. д.). Побочные эффекты были зарегистрированы нечасто и носили характер зуда или ощущения жжения после применения мазей [47—49].

В рандомизированном двойном слепом исследовании безопасности и эффективности местного применения 0,1% такролимуса в сравнении с 0,05% клобетазолом эффективность такролимуса по восстановлению пигментации кожи у детей составила 82%, а клобетазола — 98%. Несколько побочных эффектов были отмечены в группе такролимуса (ощущение жжения) [50]. Любопытные данные были получены в другом исследовании при двукратном ежедневном применении 0,1% мази такролимуса. Эффективность такой терапии, по данным этого исследования, составила 89%, а эффект был связан с супрессией фактора некроза опухоли- $\alpha$  в участках кожи, подвергавшихся лечению, что может частично объяснить эти результаты [51]. Комбинированное использование эксимерного лазера с длиной волны 308 нм и мази такролимуса 0,1% в лечении витилиго было изучено в двух исследованиях [52, 53]. Эффективность составила 50 и 70% соответственно при использовании в течение 10 нед. В обоих исследованиях препарат такролимус усиливал и ускорял появление результатов монотерапии лазером 308 нм. Переносимость была оценена как отличная в обоих исследованиях [54, 55].

Такролимус представляет альтернативу ТКС в лечении кожных форм красной волчанки, так как обладает противовоспалительным, иммуносупрессивным свойствами, не вызывая при этом атрофии кожи [56].

Аппликации 0,1% мази такролимуса 2 раза в день успешно применяются для лечения различных форм красной волчанки (включая подострую и системную красную волчанку), резистентных к стандартным видам терапии. Однако замечено, что лечение дискоидной красной волчанки хуже поддается воздействию такролимуса. Вероятно, причиной является выраженный фолликулярный гиперкератоз, который может уменьшать абсорбцию препарата. Таким образом, ингибиторы кальциневрина являются потенциально эффективными препаратами для лечения кожных форм красной волчанки [57—62].

Авторами из университета Нью-Йорка представлены хорошие результаты лечения 3 пациентов с алопецией при дискоидной красной волчанке, у которых

в качестве дополнения к пероральной терапии хлорохина фосфатом был использован 0,3% (высокопотентный) лосьон такролимуса. Так как коммерчески доступные препараты, 1% крем пимекролимуса и 0,03% или 0,1% мазь такролимуса, оказались неэффективными из-за недостаточной концентрации активного компонента, исследователи самостоятельно приготовили 0,3% лосьон путем растворения содержимого 36 капсул такролимуса по 5 мг (всего 180 мг) в 60 мл 70% изопропилового спирта, сохранявшего пригодность в течение 60 дней. Лосьон наносился 2 раза в день. Через 3 мес. терапии у всех 3 пациентов наблюдались уменьшение эритемы, площади поражения, зуда и рост волос в очагах на волосистой части головы. Два пациента продолжали использовать лосьон соответственно до года и до 2 лет с нарастанием эффекта без каких-либо осложнений. Использование 0,3% лосьона такролимуса безопасно (низкая резорбция препарата) и оправданно в резистентных к терапии случаях дискоидной красной волчанки, сопровождающейся алопецией [63].

По результатам проведенных исследований, местное применение 0,1% такролимуса 1—2 раза в день в течение 1—10 мес. эффективно и при склероатрофическом лихене аногенитальной локализации и способствует ремиссии заболевания (более 12 мес.) [64—66].

В литературе встречаются сообщения об успешном применении 0,1% мази такролимуса при пузырьчатке и локализации пузырей на слизистой оболочке губ и щек. Аппликации на очаги 1—2 раза в сутки в течение 3—4 нед. в сочетании с системной кортикостероидной терапией дают положительные результаты [66, 67]. Описаны случаи эффективного использования 0,1% мази такролимуса 1—2 раза в сутки при некоторых формах семейной пузырьчатки Хейли — Хейли, резистентных к обычной терапии [68—70]. И дальнейшее использование 0,1% мази такролимуса совместно с ТКС клобетазола пропионатом при новых вспышках заболевания также является эффективным [71].

Проведен ряд исследований оценки эффективности такролимуса у больных с перианальными прояв-

лениями болезни Крона (БК). Одно из исследований показало, что мазь такролимуса при перианальных проявлениях БК эффективна лишь при длительном ее использовании. При отмене препарата наступает рецидив заболевания. Эффект от терапии был получен у пациентов с гангренозной пиодермией, у которых отмечено уменьшение воспаления и заживление язв. При перианальных поражениях БК необходимо длительное использование мази такролимуса в качестве поддерживающей терапии после получения положительного результата. Использование такролимуса при гангренозной пиодермии в течение 12 нед. дает положительный результат, но также требуется его длительное применение [72].

Представленные данные показывают, что мазь такролимуса при использовании в низких концентрациях является эффективной в лечении перианальных поражений БК и перистомальной гангренозной пиодермии. Однако использование мази такролимуса неэффективно при свищах [72].

Для практикующих врачей в рамках программы импортозамещения будет интересен новый препарат Такропик (АО Акрихин) — такролимус в виде мази 0,03% и 0,1%. Такропик отличается от других препаратов такролимуса введением в его состав запатентованной гидрофильной основы (патент № 2538680 С2). Гидрофильная лекарственная форма позволяет применять препарат при острых и подострых воспалительных процессах на очаги воспалительной инфильтрации, гиперемии и отека. Такропик за счет эффекта дополнительного увлажнения имеет преимущества при длительном применении препарата, возможно его использование практически на любых участках кожного покрова, что повышает приверженность больных лечению [73].

Таким образом, такролимус является высокоэффективным препаратом, нашедшим применение при многих заболеваниях кожи. Его широкое внедрение в клиническую практику будет способствовать повышению эффективности лечения и качества жизни больных, страдающих хроническими дерматозами. ■

## Литература

- Mashkovskij M.D. Preparaty, korririrujushhie processy immuniteta (immunomodulatory, immunokorrektory). V: Mashkovskij M.D. Lekarsvennye sredstva. M., 1993. T. 2. s. 192—209. [Машковский М.Д. Препараты, корригирующие процессы иммунитета (иммуномодуляторы, иммунокорректоры). В: Машковский М.Д. Лекарственные средства. М. 1993; Т. 2: 192—209.]
- Leskov V.P. Immunostimulatory. Allergija, astma i klinicheskaja immunologija 1999; (4): 12—25. [Лесков В.П. Иммуностимуляторы. Аллергия, астма и клиническая иммунология 1999; (4): 12—25.]
- Bakulev A.L. Takrolimus: 10 let uspešnogo primenenija v kliničeskoj praktike. Vestn dermatol venerol 2010; (6): 23—28. [Бакулев А.Л. Такролимус: 10 лет успешного применения в клинической практике. Вестн дерматол венерол 2010; (6): 23—28.]
- Ruzicka T., Assmann T., Homey B. Tacrolimus: The drug for the turn of the millennium? Arch Dermatol 1999; 135 (5): 574—580.
- Lawrence I.D. Tacrolimus (FK506): experience in dermatology. Dermatol Ther 1998; (5): 74—84.
- Michel G., Kemeny L., Homey B., Ruzicka T. FK506 in the treatment of inflammatory skin disease: promises and perspectives. Immunol Today 1996; 17 (3): 106—108.
- Nghiem P., Pearson G., Langley R.G. Tacrolimus and pimecrolimus: From clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology 2002; 46 (2): 228—241.

8. Steroid-free, tacrolimus-basiliximab immunosuppression in pediatric liver transplantation: Clinical and pharmacoeconomic study in 50 children / Gras J.M., Gerkens S., Beguin C. et al. *Liver Transpl* 2008; 14: 469—477.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Протопик. ЛСР-001885/10-120310. [Инструкция по медицинскому применению препарата Протопик. ЛСР-001885/10-120310.]
10. Bieber T. Topical tacrolimus (FK506): a new milestone in the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 555—557.
11. Reitamo S., Rissanen J., Remitz A. et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 396—398.
12. Laurema A.I., Granlund H., Reitamo S. Use of the newer immunosuppressive agents in dermatology. *Bio Drugs* 1997; 8: 96—106.
13. Baumgart D.C., Silverberg N.B., Lin P. et al. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 (5): 760—766.
14. Borisenko O.V. Bezopasnost' topicheskikh inhibitorov kalfitsinevrina. *Mezhdunarodnyy zhurnal meditsinskoj praktiki* 2006; 5 (4): 69—73. [Борисенко О.В. Безопасность топических ингибиторов кальциневрина. *Международный журнал медицинской практики* 2006; 5 (4): 69—73.]
15. Munzenberger P.J., Montejo J.M. Safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Pharmacotherapy* 2007; 27 (7): 1020—1028.
16. Fajzullina E.V., Fajzullin V.A., Fajzullin Ja.V. Takrolimus pri lechenii atopicheskogo dermatita. *Klin dermatol venerol* 2012; 10 (3): 56—61. [Файзулина Е.В., Файзуллин В.А., Файзуллин Я.В. Такролимус при лечении atopического дерматита. *Клин дерматол венерол* 2012; 10 (3): 56—61.]
17. Korsunskaja I.M., Nevozinckaja Z.A., Mel'nichenko O.O. Takrolimus v topicheskoi terapii atopicheskogo dermatita. *Klin dermatol venerol* 2011; 9 (5): 86—91. [Корсунская И.М., Невозинская З.А., Мельниченко О.О. Такролимус в топической терапии atopического дерматита. *Клин дерматол венерол* 2011; 9 (5): 86—91.]
18. Ruzicka T., Bieber T., Schöpf E. et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group*. *N Engl J Med* 1997; 337 (12): 816—821.
19. Hanifin J.M., Ling M.R., Langley R. et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (1 Suppl): S28—38.
20. Paller A., Eichenfield L.F., Leung D.Y. et al. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (1 Suppl): S47—57.
21. Reitamo S., Harper J., Bos J.D. et al. 0.03% Tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled trial. *Br J Dermatol* 2004; 150 (3): 554—562.
22. Arkwright P.D., Gillespie M.C., Ewing C.I., David T.J. Blinded side-to-side comparison of topical corticosteroid and tacrolimus ointment in children with moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32 (2): 145—147.
23. Kim K.H., Kono T. Over view of efficacy and safety of tacrolimus ointment in patients with atopic dermatitis in Asia and other areas. *Int J Dermatol* 2011; 50 (9): 1153—1161.
24. Karvonen S.L., Rasanen L., Cunliffe W.J. et al. Delayed hypersensitivity to *Propionibacterium acnes* in patients with severe nodular acne and acne fulminans. *Dermatology* 1998; 189 (4): 344—349.
25. Beck L.A. The efficacy and safety of tacrolimus ointment: a clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53 (2 Suppl. 2): S165—170.
26. Reitamo S., Wollenberg A., Schopf E. et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000; 136 (8): 999—1006.
27. Reitamo S., Rustin M., Ruzicka T. et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (3): 547—555.
28. Reitamo S., Van Leent E.J., Ho V. et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (3): 539—546.
29. Paller A.S., Lewohl M., Fleischer A.B. et al. Tacrolimus Ointment is more effective than Pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of Atopic Dermatitis: Results from 3 randomized. *Comparative Studies*. *JAAD* 2005; 52 (5): 810—822.
30. Lysenko O.V., Igl'kov V.A., Zagorskina E.A., Podivilova Ju.S. Ispol'zovanie 0,1% mazi takrolimus v terapii bol'nyh atopicheskim dermatitom, rezistentnym k drugim vidam lechenija. *Klin dermatol venerol* 2014; (3): 33—39. [Лысенко О.В., Игликов В.А., Загорская Е.А., Подивилова Ю.С. Использование 0,1% мази такролимус в терапии больных atopическим дерматитом, резистентным к другим видам лечения. *Клин дерматол венерол* 2014; (3): 33—39.]
31. Nakagawa H., Etoh T., Ishibashi Y. et al. Effects of tacrolimus (FK506) ointment for facial atopic dermatitis. Madrid, Spain, 24 June 1995. XVI European Congress of Allergy and Clinical Immunology. Conference Proceeding. Madrid 1995; 761—764.
32. Aoyama H., Tabata N., Tanaka M. et al. Successful treatment of resistant facial lesions of atopic dermatitis with 0.1% FK506 ointment. *Br J Dermatol* 1995; 133 (3): 494—496.
33. Drake L., Prendergast M., Maher R. et al. The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adult and pediatric patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (1 Suppl): S65—S72.
34. Remitz A., Reitamo S. Long-term safety of tacrolimus ointment in atopic dermatitis. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8 (4): 501—506.
35. Yan J., Chen S.L., Wang X.L., Zhou W., Wang F.S. Meta-analysis of tacrolimus ointment for atopic dermatitis in pediatric patients. *Pediatr Dermatol*. 2008; 25 (1): 117—120.
36. Lewohl M., Freeman A.K., Chapman M.S. et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *Acad Dermatol* 2004; 51 (5): 723—730.
37. Clayton T.H., Harrison P.V., Nicholls R., Delap M. Topical tacrolimus for facial psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; 49: 419—420.
38. Yamamoto T., Nishioka K. Topical tacrolimus is effective for facial lesions of psoriasis. *Acta Dermatol Venereol* 2000; 80 (6): P. 451.
39. Nagao K., Ishiko A., Yokoyama T. et al. A case of generalized pustular psoriasis treated with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2003; 139 (9): 1219.
40. Theis D., Hagemann T., Dederer H. et al. Successful treatment of acrodermatitis continua suppurativa with topical tacrolimus 0.1% ointment. *Br J Dermatol* 2004; 150 (6): 1194—1197.
41. Ribero S., Stieger M., Quaglino P. et al. Efficacy of topical tacrolimus for oral lichen planus: real-life experience in a retrospective cohort of patients with a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29 (6): 1107—1113.
42. Meshkinpour A., Sun J., Weinstein G. An open pilot study using tacrolimus ointment in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (1): 145—147.
43. Hengge U.R. Off-label indications for topical tacrolimus. *Hautarzt* Vol. 64 Issue 10 ISSN 0017—8470 Starting Page 752.
44. Braza T.J., DiCarlo J.B., Soon S.L., McCall C.O. Tacrolimus 0.1% ointment for seborrheic dermatitis: an open-label pilot study. *Br J Dermatol* 2003; 148 (6): 1242—1244.
45. Rigopoulos D., Ioannides D., Kalogeromitros D. et al. Treatment of seborrheic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004; 151 (5): 1071—1075.
46. Cavalié M., Ezzedine K., Fontas E. 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.
47. Kanwar A.J., Dogra S., Parsad D. Topical Tacrolimus for treatment of childhood vitiligo in Asians. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29 (6): 589—592.
48. Silverberg N.B., Lin P., Travis L. et al. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 (5): 760—766.
49. Tanghetti E.A. Tacrolimus ointment 0.1% produces repigmentation in patients with vitiligo: results of a prospective patients series. *Cutis* 2003; 71 (2): 158—162.



50. Lepe V., Moncada B., Castaneda-Cazares J.P. et al. A do ubleblind randomized trial of 0.1% Tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol* 2003; 139 (5): 581—585.
51. Grimes P.E., Morris R., Avani-Aghajani E. et al. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 (1): 52—61.
52. Kawalek A.Z., Spencer J.M., Phelps R.G. Combined excimer laser and topical Tacrolimus for the treatment of vitiligo: a pilot study. *Dermatol Surg* 2004; 30 (2): 130—135.
53. Passeron T., Ostovari N., Zakaria W. et al. Topical tacrolimus and the 308nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 2004; 140 (9): 1065—1069.
54. Mayoral F.A., Gonzalez C., Shah N.S., Arciniegas C. Repigmentation of vitiligo with Pimecrolimus cream: a case-report. *Dermatology* 2003; 207 (3): 322—323.
55. Coskun B., Saral Y., Turgut D. Topical 0.05% clobetasol propionate vs 1% Pimecrolimus ointment in vitiligo. *Eur J Dermatol* 2005; 15 (2): 88—91.
56. Monahov K.N. Vozможности primeneniya topikcheskih ingibitorov kalcinevrina v dermatologii. Effektivnaja farmakoterapija. *Dermatovenerol dermatokosmetol* 2015; 1 (9). [Монахов К.Н. Возможности применения топических ингибиторов кальциневрина в дерматологии. Эффективная фармакотерапия. *Дерматовенерол дерматокосметол* 2015; 1 (9).]
57. Böhm M., Gaubitz M., Luger T.A. et al. Topical tacrolimus as a therapeutic adjunct in patients with cutaneous lupus erythematosus. A report of three cases. *Dermatology* 2003; 207 (4): 381—385.
58. Druke A., Gambichler T., Altmeyer P. et al. 0.1% tacrolimus ointment in a patient with subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Dermatolog Treat* 2004; 15 (1): 63—64.
59. Lampropoulos C.E., Sangle S., Harrison P. et al. Topical tacrolimus therapy of resistant cutaneous lesions in lupus erythematosus: a possible alternative. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43 (11): 1383—1385.
60. Yoshimasu T., Ohtani T., Sakamoto T. et al. Topical FK506 (tacrolimus) therapy for facial erythematous lesions of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. *Eur J Dermatol* 2002; 12 (1): 50—52.
61. Kanekura T., Yoshii N., Terasaki K. et al. Efficacy of topical tacrolimus for treating the malar rash of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2003; 148 (2): 353—356.
62. Kreuter A., Gambichler T., Breuckmann F. et al. Pimecrolimus 1% cream for cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 (3): 407—410.
63. Milam E.C., Ramachandran S., Franks Jr A.G. Treatment of Scarring Alopecia in Discoid Variant of Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus With Tacrolimus Lotion, 0.3%. *JAMA Dermatol* 2015; 151 (10): 1113—1116.
64. Böhm M., Frieling U., Luger T.A., Bonsmann G. Successful treatment of anogenital lichen sclerosis with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2003; 139 (7): 922—924.
65. Kunstfeld R., Kirnbauer R., Stingl G., Karhofer F.M. Successful treatment of vulvar lichen sclerosis with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2003; 139 (7): 850—852.
66. Assmann T., Becker-Wegerich P., Grewe M. et al. Tacrolimus ointment for the treatment of vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48 (6): 935—937.
67. Hodgson T.A., Malik F., Hegarty A.M., Porter S.R. Topical tacrolimus: a novel therapeutic intervention for recalcitrant labial pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol* 2003; 13 (2): 142—144.
68. Gach J.E., Ilchyshyn A. Beneficial effects of topical tacrolimus on recalcitrant erosions of pemphigus vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29 (3): 271—272.
69. Rabeni E.J., Cunningham N.M. Effective treatment of Hailey-Hailey disease with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47 (5): 797—798.
70. Sand C., Thomsen H.K. Topical tacrolimus ointment is an effective therapy for Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol* 2003; 139 (11): 1401—1402.
71. Umar S.A., Bhattacharjee P., Brodell R.T. Treatment of Hailey-Hailey disease with tacrolimus ointment and clobetasol propionate foam. *J Drugs Dermatol* 2004; 3 (2): 200—203.
72. Triantafyllidis, J.K. Valvi F.Z., Merikas E. Granulomatous cheilitis associated with exacerbations of Crohn's disease: a case report patients with Crohn's disease (CD). *J Med Case Reports* 2008; 2 (1): 1.
73. Filimonkova N.N., Kascheeva Y.V., Kolbina M.S. Experience of using tacrolimus as a part of a complex therapy of atopic dermatitis. *Vestn dermatol venerol* 2016; 3: 118—124. [Филимонкова Н.Н., Кашеева Я.В., Колбина М.С. Опыт применения такролимуса в комплексной терапии атопического дерматита. *Вестн дерматол венерол* 2016; 3: 118—124.]

---



---

**об авторах:**

Ю.С. Кондратьева — д.м.н., доцент, зав. кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии АГМУ, г. Барнаул

О.А. Кокина — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, косметологии и иммунологии АГМУ, г. Барнаул

А.А. Ведлер — ординатор кафедры дерматовенерологии, косметологии и иммунологии АГМУ, г. Барнаул

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье