

## ТАКРОЛИМУС: 10 ЛЕТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.Л. БАКУЛЕВ

### Tacrolimus: 10 years of successful clinical application

A.L. BAKULEV

Об авторе:

А.Л. Бакулев — профессор кафедры кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», д.м.н.

Такролимус (FK506) — первый представитель нового класса лекарственных средств — ингибиторов кальцинейрина, обладающий огромным потенциалом, который открывает возможность изменения существующих подходов к лечению различных дерматозов. Местные формы такролимуса проявляют активность за счет воздействия на пути сигнальной трансдукции в Т-лимфоцитах и ингибируют транскрипцию генов. Следствием этого является снижение Т-клеточного ответа на антигены. Чрескожная абсорбция такролимуса в очагах поражения выше, чем при нанесении на здоровую кожу, в связи с чем по мере выздоровления препарат проникает в кожу все в меньшем количестве. Системная абсорбция такролимуса в ходе лечения незначительна. Наибольший клинический опыт накоплен по применению такролимуса для лечения атопического дерматита. В ряде клинических исследований мазь такролимуса 0,03—0,3% эффективно уменьшала выраженность симптомов и тяжесть течения атопического дерматита у взрослых и детей. Более того, местная терапия такролимусом не сопровождалась сколь-нибудь значительными токсическими эффектами. Наиболее распространенной жалобой пациентов было местное раздражение в области нанесения мази, носившее транзиторный характер и не требовавшее прекращения терапии. На сегодняшний день такролимус является ценной и более безопасной альтернативой глюкокортикостероидам для лечения атопического дерматита, а также имеет потенциал для использования при лечении ряда других дерматозов, что требует дополнительного всестороннего изучения.

*Ключевые слова:* такролимус, ингибиторы кальцинейрина, атопический дерматит.

Tacrolimus (FK506) is the first drug from the new class of drugs — calcineurin inhibitors. It has a great potential and can change the current approaches to treatment of different dermatoses. Topical forms of Tacrolimus are activated due to the effect on T-lymphocyte signal transduction, and they also inhibit gene transcription. As a result, the T-cell response to antigens is alleviated. Percutaneous absorption of Tacrolimus in affection foci is higher than in healthy skin. Due to this a smaller amount of the drug is absorbed by the skin as long as the skin is healed. Systemic absorption of Tacrolimus is low in the course of treatment. The maximum clinical experience has been gained in the field of applying Tacrolimus for treatment of atopic dermatitis. In a number of clinical studies, 0.03—0.3% Tacrolimus ointment efficiently reduced the severity of symptoms and course of atopic dermatitis in adults and children. Moreover, topical treatment with Tacrolimus did not involve any substantial toxic effects. The patients most often complained of local irritations in the area where the ointment was applied, which were transient by nature and did not demand the drug withdrawal. Today Tacrolimus is a valuable and safer alternative to glucocorticosteroids for treatment of atopic dermatitis. It can also be used for treating other dermatoses, which demands additional all-round examination.

*Key words:* Tacrolimus, calcineurin inhibitors, atopic dermatitis.

В дерматологической практике за прошедшие двадцать лет появились несколько новых иммуномодуляторов. Циклоспорин А используется системно для лечения ряда дерматозов, включая атопический дерматит, псориаз и гангренозную пиодермию. Несмотря на большую роль в дерматологии, ряд ассоциированных с данным препаратом нежелательных лекарственных реакций (в частности, нефротоксичность и артериальная гипертензия) ограничивают его применение. Новые классы иммуномодуляторов, к которым относятся макролидные производные такролимус (FK506) и пимекролимус (SDZ ASM 981), проявляют активность при местном применении,

что дает возможность уменьшить системное воздействие, в результате чего эти препараты имеют значительно более высокое соотношение польза/риск.

В медицинской практике препараты с иммуносупрессивным действием наиболее часто используются при пересадке кожи и органов. Пациенты, перенесшие трансплантацию, обычно получают кортикостероиды или циклоспорин А с целью предотвращения отторжения. К сожалению, использование этих препаратов сопровождается серьезными побочными эффектами, что делает необходимым в каждом случае тщательно взвешивать соотношение риска и пользы. В трансплантологии некоторые из нежелательных лекарственных реакций неизбежны. Однако были разработаны новые иммуносупрессивные препараты, такие как

такролимус, совершившие революцию в системной иммуносупрессивной терапии за счет снижения риска развития тяжелых нежелательных лекарственных реакций. 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.

В настоящем обзоре освещены вопросы применения такролимуса (FK506) для лечения атопического дерматита.

### Историческая справка

Впервые такролимус был выделен из ферментативного бульона с культурой *Streptomyces tsukubaensis* — обитающего в почве микроорганизма, обнаруженного в области Цукубы, Япония [1].

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» [2].

Изначально такролимус применялся системно для лечения пациентов, перенесших трансплантацию органов, с целью предотвращения отторжения трансплантата. Однако вскоре, благодаря интуитивной прозорливости некоторых ученых, было 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, в частности атопического дерматита [3]. В дальнейшем появились сообщения о местном применении такролимуса по другим показаниям, помимо атопического дерматита, и на сегодняшний день сфера применения данного препарата в дерматологии продолжает расширяться.

На рисунке представлен механизм действия препарата. В ходе иммунной реакции в отношении чужеродной субстанции при взаимодействии антигена с Т-клеточным рецептором происходит активация Т-клеток. В результате активации возрастает уровень  $Ca^{2+}$  внутри Т-лимфоцита, и ионы кальция связываются с кальмодулином, в свою очередь вызывая активацию фосфатазы кальцинейрина. Кальцинейрин воздействует

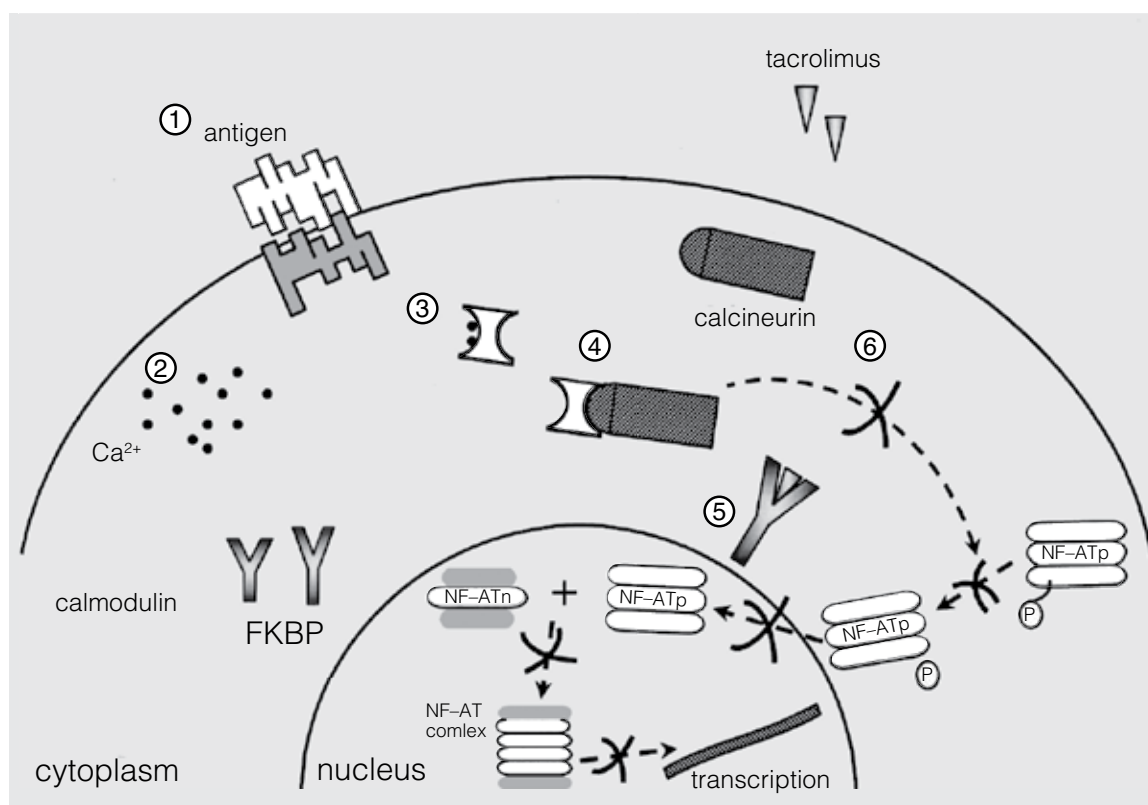


Рис. Механизм действия такролимуса (FK506). 1 — связывание антигена; 2 — повышение уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$ ; 3 —  $Ca^{2+}$  связывается с кальмодулином; 4 — происходит активация кальцинейрина; 5 — такролимус взаимодействует с FK-связывающим белком (FKBP); 6 — предотвращение дефосфорилирования NF-ATp. Последний не способен проникнуть в ядро, комплекс NF-AT не формируется, в итоге происходит ингибирование транскрипции [76]

на субъединицу уже существующего фактора активированных Т-клеток (NF-AT) и дефосфорилирует его. Образуется единственная форма NF-AT, которая может проникать из цитоплазмы в ядро. Проникнув сквозь ядерную мембрану, NF-AT формирует комплекс с ядерной субъединицей NF-AT. Данный комплекс может связывать промоторные участки нескольких генов, в частности интерлейкина (ИЛ)-2, -3, -4 и фактора некроза опухоли — альфа. Вследствие этого начинается транскрипция генов и развивается иммунная реакция против чужеродных антигенов за счет активации и дифференцировки стволовых клеток.

Иммуномодулирующий эффект такролимуса связан с тем, что данный препарат воздействует на пути сигнальной трансдукции и ингибирует транскрипцию генов. Точнее говоря, такролимус является пролекарством, которое, проникая в Т-клетки и связываясь с иммунофилинами, формирует комплекс, конкурентно связывающийся с кальмодулином и ингибирующий его. Это приводит к невозможности активации фосфатазы кальцинейрина, что предотвращает дефосфорилирование NF-AT и, таким образом, возможность проникновения NF-AT в ядро, вызывая ингибирование транскрипции генов. Результатом этого является пониженный Т-клеточный ответ на антигены.

Помимо этого, такролимус обладает широким спектром иммуномодулирующих эффектов при различных заболеваниях кожи за счет связывания с поверхностными клеточными глюкокортикоидными рецепторами и ингибирования адгезии тучных клеток, супрессии высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов, снижения экспрессии молекулы межклеточной адгезии-1 и Е-селектина при повреждениях сосудов, а также угнетения экспрессии рецептора ИЛ-8 и FcεRI на клетках Лангерганса [4—6]. Известно, что клетки Лангерганса играют важную роль в патогенезе многих воспалительных заболеваний [7]. Имеются предположения, что активации клеток Лангерганса принимают участие те же механизмы, что и при активации Т-клеток; иными словами, существует зависимость активации FcεRI-специфичного фактора транскрипции от кальцинейрина [8]. Такролимус может подавлять экспрессию FcεRI. Клетки Лангерганса и другие дендритные клетки кожи являются важными мишенями действия такролимуса [7].

Также высказано предположение, что такролимус может повышать уровень белка р53 [2]. При местном применении такролимус снижает содержание мРНК ИЛ-1α, ИЛ-1β и макрофагального воспалительного белка (MIP)-2, что приводит к пролиферации клеток лимфатических узлов [9,10]. Такролимус ингибирует транскрипцию и выделение цитокинов, в частности ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, интерферона-γ, фактора некроза

опухоли-α и гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора [11]. Кроме того, под действием такролимуса происходит ингибирование продукции цитокинов Т-хелперами (Th1 и Th2) [11].

У пациентов с атопическим дерматитом, как правило, наблюдается повышение уровня IgE в крови и эозинофилия [19]. В патогенезе данного дерматоза принимают участие оба типа Т-хелперов — Th1 и Th2. Тучные клетки участвуют в патогенезе за счет продукции медиаторов воспаления. Несущие Fcε-рецепторы клетки Лангерганса могут опосредовать Т-клеточный иммунный ответ. По сравнению с кожей здоровых лиц кожа больных атопическим дерматитом отличается пониженной экспрессией рецепторов ИЛ-10 [20]. В то же время в длительно существующих очагах поражения при хронически текущем атопическом дерматите экспрессия данных рецепторов близка к норме.

Считается, что эффект такролимуса при атопическом дерматите опосредован ингибированием активации Т-клеток, что влечет за собой снижение уровня IgE и пролиферации эозинофилов [2]. Помимо этого, такролимус ингибирует выделение гистамина и серотонина из тучных клеток [21, 22]. Такролимус может повышать экспрессию рецепторов ИЛ-10 в островоспалительных очагах поражения при атопическом дерматите [20]. Более того, он может вызывать подавление активации клеток Лангерганса, что отличает его действие от действия глюкокортикостероидов, которые индуцируют миграцию данных клеток из эпидермиса [23]. В исследовании [24] на 10 добровольцах со среднетяжелым атопическим дерматитом продемонстрировано, что на фоне местной терапии такролимусом наблюдалось отчетливое снижение экспрессии FcεRI рецепторов на поверхности клеток Лангерганса и воспалительных эпидермальных дендритных клеток. Наконец, было обнаружено, что такролимус дает противогрибковый эффект в отношении *M. furfur*, тогда как циклоспорин А не обладает таким свойством [18]. Этот эффект такролимуса по сравнению с другими методами лечения может привести к увеличению продолжительности ремиссии у страдающих атопическим дерматитом пациентов с локализацией поражений в области лица и шеи.

### Свойства такролимуса

**Абсорбция.** Несмотря на относительно большую молекулярную массу — 822 Да, 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 [1, 2]. Вызывает интерес тот факт, что абсорбция такролимуса не зависит от окклюзии и значительно выше при его нанесении на поврежденную кожу — 40 нг/см<sup>2</sup> в час.

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 [32].

В одном рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании при трехнедельном курсе лечения мазью такролимуса в концентрации 0,03%, 0,1% и 0,3%, применяемой дважды в день, концентрация активного вещества в системном кровотоке была ниже 0,25 нг/мл у большинства пациентов [33]. Столь низкий уровень системной абсорбции характерен для большинства клинических случаев. Среднее время, требуемое для достижения пиковой концентрации такролимуса в крови, составляет 5–6 ч. после нанесения мази у взрослых и 2,5 ч. — у детей [34]. В другом исследовании биодоступность такролимуса при местном применении составила менее 0,5% [34]. При многократном нанесении такролимуса не отмечалось его кумуляции в коже или в крови [35].

В сравнении с циклоспорином А при местном применении такролимус в большей степени проникает в кожу [36]. 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 сравнению с циклоспорином А (882 и 1202 Да соответственно).

При пероральном приеме абсорбция такролимуса вариабельна и незначительна. Биодоступность препарата колеблется от 5 до 67% [37].

Внутривенное введение такролимуса приводит к его наивысшей относительной тканевой концентрации в селезенке, легких и почках, затем по степени убывания следуют сердце, кожа и мышцы, потом жировая ткань и костный мозг и, наконец, печень, кости и кровь [38].

**Метаболизм.** При местном применении признаки кожного метаболизма отсутствуют. При системном введении метаболизм такролимуса опосредован изоферментом цитохромом P450 3A4 [1]. Метаболизм происходит в печени посредством СУР1А и СУР1В [37]. Исследования *in vitro* позволили идентифицировать восемь различных метаболитов. При интраперитонеальном введении SMS 201—995 активность такролимуса повышается и, таким образом, существует возможность снижения его дозы [39].

**Выведение.** При системном применении такролимус выводится с желчью. Клиренс составляет 2,25 л/ч., период полувыведения — 40 ч. [1]. Обнаружено, что у перенесших трансплантацию органов детей моложе 6 лет клиренс такролимуса выше по сравнению с более старшими детьми и взрослыми [40].

### Клиническое применение такролимуса

**Системное введение.** Такролимус был изначально разработан как мощный иммуносупрессант, используемый при трансплантации различных органов. Аллоантигены донора вызывают Т-клеточную реакцию, которая может привести к отторжению трансплантата [41, 42]. Иммуносупрессивную терапию начинают сразу же по завершении операции трансплантации, после чего пациент переводится на поддерживающее иммуносупрессивное лечение, обычно уступающее по активности исходному. Успешное лечение возможно и при остром, и при хроническом отторжении. Такролимус может применяться перорально или внутривенно, при этом необходим тщательный мониторинг состояния пациента [43]. У пациентов, получающих такролимус, реже наблюдается острое отторжение трансплантатов почек, чем при использовании циклоспорина А [41]. Такролимус также применялся при трансплантации конечностей и кожи у людей и животных [44, 46—49]. Такролимус повышал эффективность лечения острой, тяжелой и стероидрезистентной реакции «трансплантат против хозяина» при пересадке стволовых клеток крови и костного мозга [50—53]. Наконец, у пациентов с саркомой Капоши такролимус давал возможность успешно контролировать заболевание [54].

Пероральная форма такролимуса применялась для лечения системной красной волчанки, воспроизведенной на мышинной модели, при этом повышалась выживаемость и уменьшались площадь поражений, гиперплазия, протеинурия и количество атипичных клеток [55]. При воспроизведенной на мышинной модели фенилкетонурии такролимус позволял устранить гипопигментацию [56]. Такролимус применялся также для лечения проявлений болезни Бехчета [57].

Системное применение такролимуса практикуется и в дерматологии. В одном исследовании под наблюдением В. Jegasothy и соавт. [58] находились пациенты с тяжелым резистентным к терапии псориазом, получавшие лечение пероральной формой такролимуса. Пациенты получали такролимус в дозе 0,3 мг/кг с целью предотвращения реакции отторжения трансплантата, при этом псориаз был фоновым заболеванием. На основании индекса PASI у всех пациентов через 1 нед. наблюдалось уменьшение симптомов, а через 4 нед. — полное разрешение псориазических поражений. В. Lemster и соавт. [30] продемонстрировали повышенную экспрессию ИЛ-8 в псориазических бляшках, чего не наблюдалось в здоровой коже. После системного применения такролимуса в дозе 0,1—0,3 мг/кг в день мРНК ИЛ-8 в очагах псориазического поражения больше не обнаруживалась. Через 12 нед. лечения наблюдалось значительное улучшение индекса PASI, однако экспрессия мРНК рецептора ИЛ-8 все еще продолжалась. А. Thomson и соавт. [26] сооб-

щили, что через 4 нед. после перорального лечения такролимусом в дозе 0,15 мг/кг в день в псориазных очагах поражения наблюдалось уменьшение количества Т-клеток, активированных рецепторов ИЛ-2 и индекса PASI.

Такролимус в дозе 0,3 мг/кг в день также с успехом применялся перорально для устранения симптомов резистентной к терапии гангренозной пиодермии [59].

*Местное применение.* Вероятно, в наибольшей степени заслуживают внимания эффекты такролимуса, наблюдаемые при его местном применении при лечении различных дерматозов. На сегодняшний день проведены десятки клинических исследований применения такролимуса в форме мази, в которых приняли участие более 20 000 человек.

Т. Ruzicka и соавт. [33] провели оценку эффективности мази такролимуса 0,03, 0,1 и 0,3% в рамках рандомизированного двойного слепого клинического исследования по лечению atopического дерматита. Выраженность симптомов дерматита оценивалась на основании шкалы, где каждому из оцениваемых параметров (например, эритема, отек, зуд и т. д.) присваивалось от 0 до 3 баллов, после чего полученные результаты суммировались для всех очагов поражения. Через 3 нед. лечения выраженность проявлений дерматита на туловище и конечностях снизилась на 66,7, 83,3 и 75,0% для трех концентраций такролимуса соответственно, при этом статистически достоверной разницы между группами не наблюдалось. Для сравнения, снижение выраженности симптомов atopического дерматита у пациентов, получавших плацебо, произошло только на 22,5%. Единственным побочным эффектом, сопровождавшим применение мази такролимуса, было чувство жжения в местах ее аппликации. Таким образом, можно утверждать, что краткосрочная терапия такролимусом эффективна при atopическом дерматите.

Ж. Hanifin и соавт. [60] установили, что эффективность применения мази такролимуса 0,03% и 0,1% при лечении atopического дерматита значительно превосходит плацебо. Согласно отчету у 632 взрослых пациентов, применявших такролимус дважды в день сроком до 12 нед., улучшение более чем на 90% в сравнении с исходными показателями отмечалось у 36,8% пациентов, получавших мазь 0,1%, у 27% — получавших мазь 0,03% и у 6,6% — получавших плацебо. Улучшение на 50% и более среди пациентов, получавших мазь такролимуса 0,1%, 0,03% и плацебо, наблюдалось у 72,7, 61,6 и 19,8% пациентов соответственно. Эффективность оценивалась на основании общей оценки врачом клинического ответа, относительной площади поражения, индивидуальных проявлений atopического дерматита, а также индекса площади поражения и тяжести экземы (EASI) по завершении лечения. Другие авторы также установили, что такролимус эффек-

тивен даже при тяжелых формах atopического дерматита [34, 61, 62].

В связи с отсутствием серьезных нежелательных лекарственных реакций такролимус является оптимальным выбором для лечения atopического дерматита при локализации поражений на лице. Н. Nakagawa и соавт. [63] сообщили, что мазь такролимус 0,03%, 0,1% и 0,3% по эффективности значительно превосходила циклоsporин А при лечении atopического дерматита данной локализации. Авторы отметили, что зуд в значительной мере купировался уже через 3 дня терапии такролимусом. В другом клиническом исследовании, проведенном Н. Aoyama и соавт. [64], авторы также с успехом применяли мазь такролимус 0,1% для лечения atopического дерматита с локализацией очагов поражения на лице.

С целью оценки влияния терапии такролимусом на качество жизни пациентов L. Drake и соавт. [65] 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 atopический дерматит является тяжелым недугом, оказывающим влияние на многие сферы жизни пациента. Применение мази такролимуса в концентрации 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 им лечение, чем пациенты контрольной группы.

В педиатрической практике при лечении детей с atopическим дерматитом эффективность такролимуса была аналогичной таковой у взрослых [33, 66—68]. В связи с тем, что кожа детей отличается повышенной сорбционной способностью по сравнению с кожей взрослых, назначение средств наружной терапии маленьким пациентам должно быть особенно тщательно взвешенным. У детей наблюдается более высокое соотношение площади поверхности кожи к массе тела, что может привести к созданию повышенной системной концентрации активного вещества и увеличению риска нежелательных лекарственных реакций [69].

А. Paller и соавт. [67] оценивали эффективность и безопасность мази такролимуса 0,03% и 0,1% при лечении 351 ребенка в возрасте 2—15 лет, страдавшего atopическим дерматитом среднетяжелого течения, в рамках рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, длившегося 12 нед. Средний возраст пациентов составил 6,1 года. Atopический дерматит тяжелого течения

наблюдался у 61,5% детей. 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.

J. Hanifin [70] установил, что через 3 нед. применения мази такролимуса в концентрации 0,03% и 0,1% лечение было успешным у 54% детей, в то время как среди детей, получавших плацебо, этот показатель составил лишь 12%. Примечательно, что в группе, получавшей мазь-плацебо, наблюдалось большее количество местных нежелательных реакций (62%), чем в группах, получавших активный препарат (35%).

Особенно показательны данные метаанализа, проведенного Y. Jun и соавт. [27], в котором была осуществлена статистическая обработка сводных результатов 8 клинических исследований, проведенных в период с 1998 по 2005 г. В общей сложности в анализ было включено 349 детей, получавших лечение мазью такролимуса 0,03%, и 363 ребенка, получавших мазь такролимуса 0,1%. По результатам анализа можно утверждать, что лечение было эффективным и хорошо переносилось. Статистически значимых различий по критерию эффективности между группами пациентов, получавших мазь такролимуса в концентрации 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.

Применение мази такролимуса также изучалось у пациентов старческого возраста, страдавших атопическим дерматитом. Эффективность и безопасность лечения при этом были аналогичны тем, которые наблюдались при лечении взрослых [71].

Существуют сведения о том, что расовая принадлежность пациента может сказываться на эффективности наружной терапии атопического дерматита мазью такролимуса [60]. В группе пациентов негроидной расы применение мази такролимуса 0,1% привело к статистически достоверному улучшению

по сравнению с плацебо, однако для мази такролимуса 0,03% подобных различий с плацебо не наблюдалось. Это может быть связано с более низкой перкутанной проницаемостью у негров по сравнению с представителями белой расы, что обусловлено определенными особенностями их кожи. Следовательно, расовая принадлежность пациента может играть роль в прогнозировании ожидаемой эффективности лечения.

Есть некоторые свидетельства того, что терапевтический эффект местного применения такролимуса может быть относительно краткосрочным. Среди пациентов, у которых в ходе лечения наблюдалось улучшение клинической картины более чем на 90%, через 2 нед. по завершении терапии у 35% пациентов, получавших мазь такролимуса 0,03%, и у 41%, получавших мазь такролимуса 0,1%, была отмечена отрицательная динамика [71]. Среди детей, у которых в ходе лечения наблюдалось улучшение клинической картины более чем на 90%, отрицательная динамика через 2 нед. после прекращения лечения была отмечена у 54% пациентов, получавших мазь такролимуса 0,03%.

#### **Длительное лечение атопического дерматита мазью такролимуса**

Долгосрочная эффективность мази такролимуса 0,1% была изучена S. Reitamo и соавт. [72] на большой выборке взрослых пациентов, страдавших атопическим дерматитом. В рамках данного исследования 316 пациентов находились под наблюдением в течение 12 мес. При этом было установлено, что с течением времени выраженность симптомов атопического дерматита значительно снизилась. При проведении осмотра пациентов на 1-й неделе, 6-м и 12-м месяцах лечения зафиксировано, что у 54, 81 и 86% пациентов соответственно наблюдалось выраженное (более 75%), очень выраженное (более 90%) улучшение или полное разрешение кожного процесса. Наиболее выраженная динамика симптоматики наблюдалась в течение 1-й недели лечения; оценка проводилась на основании модифицированной EASI и общей площади поражения кожи. Длительное лечение хорошо переносилось пациентами, количество нежелательных реакций на протяжении исследования было незначительным.

С целью оценки долгосрочной эффективности у детей S. Kang и соавт. [68] назначили лечение мазью такролимуса 0,1% дважды в день сроком до 12 мес. 225 детям в возрасте от 2 до 15 лет, страдавшим атопическим дерматитом среднетяжелого течения. Значительное улучшение достигалось уже на 1-й неделе лечения и сохранялось в течение всего периода исследования. Наиболее частыми локальными нежелательными реакциями были чувство жжения кожи и зуд, носившие транзиторный характер, причем их частота снижалась в течение первых нескольких дней применения препарата.

Установлено, что эффективность мази такролимуса 0,1% сохранялась на протяжении всего периода исследования.

В 2005 г. S. Reitamo и соавт. [120] было проведено европейское многоцентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в котором приняли участие 972 пациента с атопическим дерматитом среднетяжелого течения. Пациенты методом рандомизации были разделены на две группы, одна из которых получала наружную терапию мазью такролимуса 0,1% дважды в день, а другая — глюкокортикостероидную терапию, согласно схеме которой на туловище и конечности дважды в день наносился 0,1% гидрокортизона бутират, а на лицо и шею — 1% гидрокортизона ацетат, также дважды в день. Лечение продолжалось вплоть до полного разрешения кожного процесса и в течение 1 нед. после него, затем прекращалось и возобновлялось в случае развития обострения. Критерием ответа на лечение было достижение, как минимум, 60% улучшения, согласно модифицированной шкале (m) EASI. На 3-й месяц на лечение ответили значительно больше пациентов в группе, получавшей 0,1% такролимус (72,6%), чем в группе, получавшей глюкокортикостероиды (52,3%;  $p < 0,001$ ). Через 6 мес. у пациентов, получавших 0,1% такролимус, наблюдалось значительно более выраженное улучшение, согласно mEASI, общей площади поражения и субъективной оценки пациентом своего клинического состояния. Из нежелательных лекарственных реакций у пациентов, получавших лечение такролимусом, отмечалась непереносимость алкоголя, а также чаще, чем при лечении глюкокортикостероидами, наблюдалось чувство жжения умеренной выраженности, которое обычно проходило в течение 1-й недели терапии.

Дальнейшее изучение подходов к долгосрочной терапии атопического дерматита привело к переходу от так называемого «реактивного» (т. е. когда лечение назначается только для купирования обострения) к «проактивному», когда назначается постоянная поддерживающая терапия для предупреждения обострений. Для подтверждения эффективности подобного подхода было проведено два масштабных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследования (проект CONTROL), в ходе которых дети и взрослые получали лечение такролимусом в течение 12 мес. [119, 121]. В данных исследованиях приняли участие 257 детей и 267 взрослых пациентов, страдающих атопическим дерматитом среднетяжелого течения. Исследование на детской группе проводилось в 23 центрах 10 европейских стран, на взрослой — в 22 центрах 13 стран Евросоюза. Дизайн обоих исследований был схожим — они проводились в два этапа; на первом этапе, длившемся от 8 дней до 6 нед., все пациенты получали лечение мазью такролимуса (дети — 0,03%, взрослые — 0,1%) дважды в день

в открытом режиме. После купирования клинической симптоматики начинался второй (двойной слепой) этап, в рамках которого пациенты рандомизированно разделялись на две группы, одна из которых 2 раза в неделю применяла мазь такролимуса, а другая — мазь плацебо. Продолжительность второго периода составляла 12 мес. Если в ходе поддерживающей терапии возникало обострение атопического дерматита, пациент снова получал лечение такролимусом в открытом режиме дважды в день вплоть до его купирования, после чего продолжалась поддерживающая терапия такролимусом или плацебо 2 раза в неделю. Ключевыми параметрами оценки были количество обострений за время поддерживающей терапии, среднее время до первого обострения, общая оценка исследователем (IGA) и дерматологический индекс качества жизни либо детский дерматологический индекс качества жизни (DLQI либо CDLQI).

Были получены впечатляющие результаты — среднее время до первого обострения на фоне поддерживающей терапии составило для детей 295 дней при лечении такролимусом против 56 дней при использовании плацебо (в 5 раз больше), для взрослых — 142 дня против 15 дней соответственно (почти в 10 раз больше). Среди пациентов, у которых в течение 12 мес. поддерживающей терапии не отмечалось требующих лечения обострений, количество детей составило 54% при лечении такролимусом против 29,6% при использовании плацебо, для взрослых — 56,9% против 29,6% соответственно. Относительное количество дней, во время которых проводилось лечение обострения, составило для детей 13,9% при лечении такролимусом против 25,2% при использовании плацебо, для взрослых — 12,4% против 31,5% соответственно. Нежелательные лекарственные реакции встречались редко, наиболее часто были представлены зудом и жжением в месте нанесения мази и обычно проходили в первые дни лечения.

Эти данные подтвердили высокую эффективность поддерживающей «проактивной» терапии атопического дерматита, после чего рекомендации по применению такролимуса дважды в неделю в течение длительного времени для поддержания ремиссии были внесены в инструкции по медицинскому применению [71].

### **Влияние такролимуса на показатель колонизации стафилококком при атопическом дерматите**

Как уже упоминалось ранее, кожа страдающих атопическим дерматитом пациентов обычно бывает значительно колонизирована золотистым стафилококком. При этом такролимус не обладает антистафилококковой активностью. Тем не менее проведенные клинические исследования по изучению влияния мази такролимуса 0,1% на показатель колонизации *S. aureus* выявили ее умень-

шение [73, 74]. С целью оценки колонизационной плотности *S. aureus* C. Pournaras и соавт. [73] провели трехнедельное лечение мазью такролимуса 0,1% 11 пациентов с атопическим дерматитом. На 3-й день отмечалось значительное снижение трансэпидермальной потери воды и уменьшение клинической симптоматики, выраженное в баллах; на 7-й день установлено значительное уменьшение колонизации *S. aureus*. Поскольку антистафилококковая активность у такролимуса отсутствует, исследователи пришли к выводу, что уменьшение колонизации явилось следствием улучшения состояния кожи и ее барьерной функции. A. Remitz и соавт. [74] изучали показатель колонизации *S. aureus* и выраженность кожного процесса в баллах у 28 страдавших среднетяжелым атопическим дерматитом взрослых пациентов, которые получали мазь такролимуса 0,1% дважды в день сроком до 1 года. В течение 1-й недели было отмечено значительное снижение колонизации *S. aureus* и уменьшение клинической симптоматики, выраженной в баллах. Авторами было высказано предположение, что, поскольку такролимус не оказывает ингибирующего воздействия на размножение бактерий, снижение показателя колонизации *S. aureus* говорит о том, что такролимус обладает не иммуносупрессивной, а иммуномодулирующей активностью.

### Лекарственные взаимодействия

При наружном применении системная абсорбция такролимуса минимальна, в связи с чем лекарственные взаимодействия с другими препаратами, используемыми системно, представляются практически невероятными [71].

### Нежелательные лекарственные реакции

**Системные.** В связи с мощной иммуносупрессивной активностью такролимус при пероральном или внутривенном применении, которое практикуется в трансплантологии, может вызывать ряд нежелательных лекарственных реакций, в том числе серьезных, которые подробно рассмотрены в литературе, посвященной вопросам трансплантологии [1, 41, 50, 58, 102—108].

Влияние такролимуса при его пероральном приеме на исход беременности не изучалось. Моделирование на животных говорит о существовании риска неблагоприятных последствий как для матери, так и для плода. Однако в отчете по клиническому исследованию, проведенному в Питсбургском университете, указывается, что несколько женщин, перенесших трансплантацию органов и получавших такролимус, успешно выносили фоновую беременность [105]. Единственной нежелательной реакцией, которая наблюдалась у новорожденных, была гиперкалиемия, проходившая в течение нескольких дней. Такролимус выделяется с грудным молоком,

в связи с чем его применение не рекомендуется при лактации.

**Местное применение.** При наружном применении такролимуса каких-либо токсических эффектов у людей или животных не отмечалось [109]. Такролимус также не оказывал какого-либо влияния на пигментацию у животных [110]. Мазь такролимуса отличается хорошей переносимостью; к побочным эффектам, которые так или иначе можно связать с ее применением, относятся чувство жжения кожи, зуд, гриппоподобные симптомы, головная боль, фолликулит, синусит, кожная сыпь, непереносимость алкоголя, акне, везикулобуллезная сыпь, покраснение кожи, гиперестезия, боль в спине, миалгия и образование кист [71].

Кожная проницаемость такролимуса снижается по мере купирования кожных поражений [32]. Системная абсорбция такролимуса при местном применении минимальна. Для оценки показателя системной абсорбции используется несколько высокочувствительных методов, позволяющих определять концентрацию более 0,05 нг/мл [111].

T. Ruzicka и соавт. [33] установили, что после краткосрочного (3 нед.) курса лечения атопического дерматита мазью такролимуса единственной нежелательной реакцией, которая отмечалась достоверно более часто в сравнении с плацебо, было ощущение жжения в месте нанесения мази. Данная реакция наблюдалась у 20 из 54 (37%) пациентов, получавших мазь с концентрацией такролимуса 0,03%, у 25 из 54 (46%), получавших мазь 0,1%, у 25 из 51 (49%), получавших мазь 0,3%, и у 8 из 54 (15%), получавших плацебо. К числу других нежелательных реакций относились зуд, эритема и обострение атопического дерматита на тех участках кожи, на которые не наносилась мазь. Проведенное J. Hanifin [70] исследование показало, что трехнедельная наружная терапия мазью такролимуса 0,03% или 0,1% сопровождалась местными нежелательными реакциями в 35% случаев, тогда как в группе плацебо они наблюдались в 62% случаев.

N. Soter и соавт. [112] сообщили, что применение мази такролимуса 0,03% или 0,1% для лечения атопического дерматита в течение срока до 12 нед. безопасно. Наиболее распространенными нежелательными реакциями были жжение кожи, зуд, гриппоподобные симптомы, кожная эритема и головная боль. Жжение и зуд чаще отмечались у пациентов с тяжелым течением заболевания или обширным по площади поражением кожи, при этом они, как правило, носили транзиторный характер и разрешались в течение первых нескольких дней лечения. Число пациентов, которые прекратили лечение в связи с нежелательными реакциями, в группе плацебо было больше, чем в группе, получавшей такролимус. Клинически значимых изменений лабораторных показателей отмечено не было. Более того, такролимус не был выявлен в 80% образцов



крови. Концентрации такролимуса, выявить которые позволяла разрешающая способность аппаратуры, обнаруживались лишь транзиторно, при этом каких-либо нежелательных реакций не отмечалось. В этом исследовании принял участие 631 пациент, и полученные данные подтверждают, что лечение страдающих атопическим дерматитом пациентов мазью такролимуса 0,03% и 0,1% отличается высоким профилем безопасности.

Также была изучена безопасность такролимуса при его длительном применении для лечения атопического дерматита. S. Reitamo и соавт. [72] провели открытое исследование по изучению отдаленных эффектов применения мази такролимуса для лечения страдающих атопическим дерматитом пациентов. С целью углубленного изучения возможных рисков, сопровождающих длительное применение мази такролимуса 0,1% при ее использовании дважды в день, наблюдение за пациентами велось в течение срока до 1 года. Было установлено, что лечение такролимусом приводило к выраженному улучшению или полному разрешению кожного процесса у 54% пациентов после 1 нед. применения мази, у 81% пациентов — через 6 мес. и у 86% — через 12 мес. лечения. При этом в ходе исследования не было отмечено статистически значимого увеличения числа нежелательных реакций при многократных повторных курсах лечения такролимусом. Средняя концентрация такролимуса в крови оставалась низкой на всем протяжении исследования, при этом наблюдалось ее снижение с 0,32 нг/мл на 1-й неделе лечения до 0,13 нг/мл через 12 мес. Таким образом, при длительном применении такролимус не кумулирует в крови. Полученные результаты говорят о том, что такролимус — безопасный препарат, который может применяться в течение длительного времени.

S. Kang и соавт. [68] провели исследование для оценки безопасности наружной терапии мазью такролимус 0,1%, применяемой в течение срока до 12 мес. для лечения атопического дерматита у детей в возрасте от 2 до 15 лет. Наблюдалась выраженная положительная динамика клинической картины атопического дерматита, выражающаяся в уменьшении выраженности симптоматики, площади поражения и субъективной оценки пациентами интенсивности зуда, но в то же время нежелательные реакции отмечались редко. Наиболее распространенными нежелательными реакциями были ощущения жжения кожи и зуд, при этом данные явления были кратковременными (длительность большинства из них составила 10 мин. для жжения и 1 час для зуда) и проходили в течение нескольких дней лечения. Наиболее частыми системными нежелательными реакциями были гриппоподобные симптомы, головная боль и повышение температуры. В большинстве случаев (85%) данные реакции не были связаны с применением мази такролимуса. Большая часть инфекционных осложнений, отме-

чаемых у участников исследования, имела легкую или среднюю степень тяжести и не связывалась с терапией такролимусом. Из 255 пациентов лишь 3 больных прекратили лечение в связи с нежелательными реакциями, могущими быть связанными с применением мази такролимуса. У одного пациента было отмечено повышение уровня печеночных ферментов до начала исследования, и оно оставалось повышенным в ходе применения мази. У другого пациента, страдающего атопическим дерматитом тяжелого течения, на фоне лечения такролимусом появились папулезные высыпания в области лица и подбородка. Терапия была прекращена, после чего высыпания разрешились. У третьего пациента были отмечены жжение кожи и кожная инфекция, в результате чего лечение было прекращено. Каких-либо клинически значимых изменений лабораторных показателей, в том числе касающихся анализа крови, функции печени и почек, содержания электролитов и IgE в сыворотке, отмечено не было. На основании этого было сделано заключение, что мазь такролимуса 0,1% является безопасным и эффективным средством лечения атопического дерматита у детей.

A. Paller и соавт. [67] также продемонстрировали, что мазь такролимус 0,03% и 0,1% является безопасной и хорошо переносится при ее использовании у детей. В ходе 12-недельного исследования единственными нежелательными реакциями, частота которых достоверно отличалась от наблюдаемой в группе плацебо, были ощущение жжения кожи и зуд. Ветряная оспа и везикулобуллезные высыпания наблюдались редко (с частотой менее 5%), при этом различие с группой плацебо было достоверно для группы, получавшей мазь такролимуса 0,03%, но не для группы, получавшей мазь 0,1%. В группе, получавшей мазь такролимуса с концентрацией 0,1%, статистически значимого повышения частоты каких-либо нежелательных явлений по сравнению с плацебо не наблюдалось. Кроме того, концентрация такролимуса была ниже порога определения в 90% образцов крови (133 из 148), полученных в ходе лечения. Средний показатель и медиана концентрации такролимуса в крови были ниже порога количественного определения на всех временных отрезках и варьировали в диапазоне от 0 до 2,28 нг/мл. Концентрация такролимуса выше 2 нг/мл была только у одного пациента и при этом наблюдалась только в одном из полученных у данного пациента образцов крови. Мазь такролимуса одинаково хорошо переносилась в младшей (от 2 до 6 лет) и старшей (от 7 до 15 лет) возрастных группах.

S. Alaiti и соавт. [34] провели исследование фармакокинетики мази такролимуса с концентрацией 0,3%, в рамках которого образцы крови брались у пациентов через различные интервалы времени. Было обнаружено, что только у 8 из 39 пациентов концентрация такролимуса в крови была выше 1 нг/мл,

при этом у 3 из 8 пациентов она была выше 3 нг/мл. Указанные значения не идут ни в какое сравнение с наблюдаемыми у пациентов, перенесших трансплантацию органов и получающих такролимус системно — у последних серьезные нежелательные реакции начинают развиваться при концентрации такролимуса в крови выше 20 нг/мл [1].

М. Boguniewicz и соавт. [66] провели 22-дневное исследование, в ходе которого использовали местно мазь такролимуса с различной концентрацией активного вещества. Из 180 участников только у одного, получавшего мазь такролимуса 0,3%, отмечалось повышение уровня сывороточного креатинина до 1,4 мг/дл по сравнению с уровнем 0,8 мг/дл, наблюдавшимся до лечения, при этом значения данного показателя вернулись к норме через несколько дней. Лечение не было прекращено, и в дальнейшем концентрация такролимуса в крови оставалась на уровне ниже 1 нг/мл. Максимальная зарегистрированная концентрация такролимуса в крови составила 2,06 нг/мл.

Т. Etoh [113] было проведено долгосрочное исследование по изучению безопасности мази такролимуса 0,1%, в рамках которого наблюдалось снижение концентрации активного вещества в крови с течением времени, при этом более чем у 80% пациентов через 2 года не наблюдалось системной абсорбции (концентрация ниже 0,5 нг/мл). Хотелось бы отметить, что за прошедшие с момента внедрения препарата в клиническую практику 10 лет наружную терапию такролимусом получили более 20 000 пациентов, участвовавших в нескольких десятках клинических исследований, и показатели безопасности неизменно были очень хорошими [114].

Установлено, что такролимус не влияет на синтез коллагена. S. Reitamo и соавт. [115] было проведено двойное слепое контролируемое исследование, в котором приняли участие страдающие атопическим дерматитом пациенты и здоровые добровольцы. Мазь такролимуса 0,1% или 0,3%, бетаметазон или крем-плацебо наносились на непораженные участки кожи под окклюзионную повязку в течение 7 дней. Для оценки синтеза коллагена в жидкости, полученной из аспирационного пузыря, при помощи радиоиммунологического анализа оценивался уровень карбокси- и аминоконцевых пропептидов проколлагена I и аминоконцевого пропептида проколлагена III. У пациентов из групп, получавших такролимус, концентрация пропептидов соответствовала 100% той, которая была в группе, получавшей плацебо. Данный факт свидетельствует, что при использовании такролимуса и плацебо продуцировалось одинаковое количество пропептидов и, следовательно, синтез коллагена не нарушен. В группе, получавшей бетаметазон, концентрация пропептидов составляла лишь 17,0—39,5% от таковой в группе плацебо, что указывает на подавление синтеза коллагена данным глюкокортикостероидом. Поми-

мо этого, в отличие от бетаметазона, такролимус не вызывал уменьшения толщины кожи. Исследователи пришли к выводу, что местное применение такролимуса не вызывает атрофии кожи, которая может наблюдаться после применения кортикостероида средней силы в течение 1 нед.

В пяти клинических исследованиях, посвященных изучению применения мази такролимуса для лечения атопического дерматита, которые были проведены в США, частота случаев развития кожных инфекций была низкой [116]. По сравнению с пациентами, получавшими плацебо, не было статистически значимых различий по частоте вирусных инфекций, включая бородавки. E. Jagasz и соавт. [116] пришли к выводу, что лечение атопического дерматита такролимусом в течение срока до 1 года не приводит к увеличению частоты случаев кожных инфекций. J. Lubbe и соавт. [117] пришли к соглашающемуся с предыдущим заключению, что имеющиеся данные не позволяют говорить о существовании взаимосвязи местного применения такролимуса и повышения риска развития герпетической экземы.

Лимфаденопатия обычно является следствием инфекций (в том числе кожных) и разрешается при назначении адекватной антибактериальной терапии [71]. Пациенты, у которых развилась лимфаденопатия, должны находиться под наблюдением вплоть до ее полного регресса.

Ряд исследований был посвящен вопросу, существует ли увеличение риска развития неоплазий кожи при применении ингибиторов кальцинейрина.

Так, для оценки риска индукции немеланоцитарного рака кожи (НМРК) N. Naylor и соавт. [84] провели анализ данных, полученных у 9813 детей и взрослых, страдавших атопическим дерматитом и получавших лечение мазью такролимуса 0,03% или 0,1% дважды в день. Средняя продолжительность лечения составляла 208 дней, максимальный период наблюдения — 1479 дней, освидетельствование пациентов проводилось каждые 3 мес. В итоге у 10 взрослых пациентов был обнаружен базально-клеточный рак кожи (БКР), у 3 — плоскоклеточный рак кожи (ПКР), из этих 13 пациентов 12 были старше 40 лет. Результаты оценки 1718 пациенто-лет применения мази такролимус у пациентов старше 40 лет не позволяют говорить о каком-либо повышении частоты случаев развития БКР или ПКР у данной категории пациентов по сравнению со среднепопуляционным показателем для этой возрастной категории.

D. Margolis и соавт. [87] также изучали связь местного применения ингибиторов кальцинейрина с повышением риска развития НМРК. В данном исследовании приняли участие 5000 пациентов, из которых у 1000 уже был поставлен диагноз НМРК, а 4000 составили группу контроля. Исследователи пришли к заключению, что применение ингибиторов кальцинейрина не сопровождается увеличением частоты

ты развития НМРК (отношение шансов с поправкой на возраст, пол, предшествующий анамнез НМРК, предшествующую историю болезни атопического дерматита 0,54 ДИ 95%, 0,41, 0,69).

Особенно много исследований было посвящено оценке риска развития лимфом при наружной терапии ингибиторами кальцинейрина. Это связано с предупреждением, внесенным FDA в инструкции по медицинскому применению такролимуса и пимекролимуса, о возможном существовании такого риска. Основанием для этого послужили данные о повышении риска малигнизации при системном применении такролимуса у пациентов, перенесших трансплантацию, а также результаты исследования на мышах, которым в течение длительного времени на кожу наносились спиртовые растворы такролимуса и пимекролимуса в концентрациях, в 26 и 47 раз больших, чем достижимые при обычной терапии [88]. У этих животных отмечалось повышение частоты развития лимфом. В то же время длительное применение мази такролимуса у мышей и крыс в стандартной концентрации не привело к развитию каких-либо злокачественных новообразований [89].

F. Aggelano и соавт. [88] изучали взаимосвязь применения ингибиторов кальцинейрина, местных и системных глюкокортикостероидов, тяжести течения атопического дерматита и частоты развития лимфом у пациентов с атопическим дерматитом. Проведен анализ данных 293 253 пациентов, среди которых были выявлены 249 случаев лимфом, из них 81 у пациентов моложе 20 лет. На основании столь масштабного исследования был сделан вывод о том, что применение ингибиторов кальцинейрина не приводит к повышению частоты развития лимфом — отношение шансов составило 1,5 (1,0, 2,4) для системных стероидов, 1,2 (0,8, 1,8) для очень сильных местных стероидов, 1,1 (0,7, 1,6) для слабых местных стероидов, 0,8 (0,4, 1,6) для пимекролимуса, 0,8 (0,4, 1,7) для такролимуса и 1,0 (0,3, 4,1) для комбинированной терапии ингибиторами кальцинейрина и наружными глюкокортикостероидами.

Во время наружной терапии такролимусом рекомендуется ограничивать инсоляцию [71]. Хотя при использовании у людей фототоксических эффектов не наблюдалось, проведенные на животных исследования выявили, что применение такролимуса уменьшает время, требуемое для развития опухолей кожи, вызванных ультрафиолетовым облучением [71].

Пациентам с синдромом Нетертона применение мази такролимуса противопоказано, так как при данном состоянии отмечается повышенная системная абсорбция препарата [71].

На сегодняшний день влияние местного применения такролимуса на беременность не изучалось. Такролимус может проникать через плацентарный барьер и экскретируется с грудным молоком. Ему

присвоена категория С по безопасности применения у беременных [71]. Такролимус может применяться при беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

### Сравнительные исследования

Сложная третичная структура циклоспорина отличается от таковой у такролимуса, хотя механизм их действия схож [118]. Тем не менее между данными соединениями существуют важные функциональные различия. Во-первых, пероральное применение циклоспорина сопровождается рядом тяжелых нежелательных лекарственных реакций, в частности нефротоксичностью, что ограничивает его широкое применение в дерматологии при не угрожающих жизни состояниях [35]. Во-вторых, в отличие от такролимуса циклоспорин лишен способности к кожной абсорбции. Эффективность циклоспорина ниже, чем у такролимуса. Исследования *in vitro* показали, что иммуносупрессивная активность такролимуса в 10—100 раз выше по сравнению с циклоспорином [119]. Также отмечено, что такролимус не вызывает гипертрихоза, который часто наблюдается при использовании циклоспорина А [92].

Топические глюкокортикостероиды остаются наиболее эффективным средством лечения атопического дерматита [123]. Однако они могут вызывать ряд нежелательных лекарственных реакций, в частности атрофию эпидермиса, стрии и телеангиэктазии, которые могут иметь необратимый характер [5, 69]. К числу других нежелательных реакций глюкокортикостероидной терапии относятся гирсутизм и задержка роста у детей [124]. Недостатки глюкокортикостероидов особенно значимы в педиатрии, у детей они могут привести к подавлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, глюкозурии, увеличению массы тела и синдрому Кушинга [69]. Рабочей группой по изучению мази FK506 (такролимус) проведено два сравнительных исследования [125, 126] эффективности лечения атопического дерматита такролимусом в сравнении с бетаметазона валератом и алклометазона дипропионатом. Результаты свидетельствуют, что такролимус обладает такой же активностью, как бетаметазона валерат, при лечении поражений туловища и конечностей и значительно превосходит по эффективности алклометазон при лечении поражений лица и шеи.

Было проведено два масштабных рандомизированных двойных слепых контролируемых исследования, в которых сравнивалась эффективность мази такролимуса 0,03% и мази флутиказона 0,005% при лечении атопического дерматита у детей и мази такролимуса 0,1% и мази флутиказона 0,005% при лечении атопического дерматита с поражениями в области лица у взрослых [80, 81]. В данных исследованиях приняли участие 479 детей в возрасте от

2 до 15 лет и 568 взрослых пациентов. В результате был сделан вывод, что эффективность мази такролимуса 0,03% и мази флутиказона 0,005% идентична, тогда как эффективность мази такролимуса 0,1% значительно превосходит таковую мази флутиказона.

Наконец, проведен ряд клинических исследований, подтверждающих значительно большую эффективность мази такролимуса по сравнению с кремом пимекролимуса. Так, W. Abramovits и соавт. [85] было проведено многоцентровое рандомизированное слепое контролируемое исследование применения такролимуса 0,1% и пимекролимуса 1% у 188 пациентов с atopическим дерматитом среднетяжелого течения. Еще более масштабное трехцентровое рандомизированное слепое контролируемое исследование применения такролимуса 0,1% и пимекролимуса 1% у 1065 пациентов с atopическим дерматитом среднетяжелого течения было проведено A.S. Paller и соавт. [86]. В обоих исследованиях было продемонстрировано, что эффективность такролимуса значительно превосходит эффективность пимекролимуса по всем оцениваемым параметрам, при этом профиль безопасности этих двух препаратов идентичен. Эти результаты подтверждают рекомендации, содержащиеся в европейских и американских инструкциях по медицинскому применению данных препаратов, согласно которым пимекролимус рекомендуется для лечения atopического дерматита легкого и среднетяжелого течения, а такролимус — среднетяжелого и тяжелого. Помимо этого, пимекролимус в отличие от такролимуса не рекомендован для длительной поддерживающей терапии.

### Заклучение

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.

Мазь такролимуса применяется в дозировке 0,03% и 0,1% у взрослых и только 0,03% у детей от 2 до 15 лет для лечения atopического дерматита (средней тяжести и тяжелых форм) в случае его резистентности к иным средствам наружной терапии или наличия противопоказаний к таковым. Мазь такролимуса может использоваться кратковременно или длительно в виде периодически повторяющихся курсов терапии. Лечение пораженных участков кожи проводится до полного исчезновения клинических проявлений atopического дерматита. Поддерживающая терапия рекомендуется пациентам, ответившим на лечение мазью такролимуса при использовании в стандартном режиме (2 раза в день) на протяжении менее 6 нед. и в случае частых обострений в анамнезе (более 4 раз в год). Для предупреждения обострений и увеличения длительности ремиссии мазь такролимуса наносится 2 раза

в неделю на участки привычной локализации высыпаний. Промежуток между нанесением препарата должен составлять не менее 2—3 дней. Через 12 мес. поддерживающей терапии необходимо оценить клиническую динамику и решить вопрос о целесообразности продолжения профилактического использования мази такролимуса [71].

Такролимус является сравнительно новым иммуномодулятором, который применяется системно в трансплантологии для предотвращения отторжения трансплантатов и в последние 10 лет для наружной терапии воспалительных заболеваний с Т-клеточным механизмом патогенеза, в частности atopического дерматита. С учетом высокой эффективности, сопоставимой с таковой сильных глюкокортикостероидов, и высокого профиля безопасности, что подтверждено результатами многочисленных клинических исследований с наивысшим уровнем доказательности, можно констатировать, что данный препарат открывает новые горизонты в выработке врачебной тактики и стратегии лечения atopического дерматита и в перспективе — иных воспалительных дерматозов с Т-клеточным механизмом патогенеза. Его широкое внедрение в клиническую практику будет способствовать повышению эффективности лечения и качества жизни больных заболеваниями кожи.

### Литература

1. Ruzicka T, Assmann T, Homey B. Tacrolimus: The drug for the turn of the millennium? *Arch Dermatol* 1999; 16: 574—580.
2. Lawrence ID. Tacrolimus (FK506): experience in dermatology. *Dermatol Ther* 1998; 5: 74—84.
3. Michel G, Kemeny L, Homey B, Ruzicka T. FK506 in the treatment of inflammatory skin disease: promises and perspectives. *Immunol Today* 1996; 17: 106—108.
4. Fleischer AB. Treatment of atopic dermatitis: Role of tacrolimus ointment as a topical noncorticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 104: S126—S130.
5. Wollenberg A, Bieber T. FK-506/Tacrolimus. In: Burg G, Dummer RG, editors. *Strategies for Immunointerventions in Dermatology*. Springer-Verlag, Heidelberg, 1997: 53—57.
6. Columbo M, Bochner BS, Marone G. Human skin mast cells express functional beta1 integrins that mediate adhesion to extracellular matrix proteins. *J Immunol* 1995; 154: 6058—6064.
7. Panhans-Gro? A, Novak N, Kraft S et al. Human epidermal Langerhans' cells are targets for the immunosuppressive macrolide tacrolimus (FK506). *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 345—352.
8. Reitamo S. Tacrolimus: a new topical immunomodulatory therapy for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 445—448.
9. Nagai H, Hiyama H, Matsuo A et al. FK-506 and cyclosporin A potentiate the IgE antibody production by contact sensitization with haptens in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 321—327.
10. Homey B, Assmann T, Vohr H-W et al. Topical FK506 suppresses cytokine and costimulatory molecule expression in epidermal and local draining lymph node cells during primary skin immune responses. *J Immunol* 1998; 160: 5331—5340.
11. Leung DYM, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S1—S12.
12. Williams HC. Epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 522—529.
13. Knoell KA, Greer KE. Atopic dermatitis. *Pediatr Rev* 1999; 20: 46—51.
14. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1980; 92: 44—47.
15. Noble WC. Skin bacteriology and the role of *Staphylococcus aureus* in infection. *Br J Dermatol* 1998; 139: 9—12.

16. Abeck D, Mempel M. Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications. *Br J Dermatol* 1998; 139: 13–16.
17. Leung DYM, Hauk P, Strickland I et al. The role of superantigens in human diseases: therapeutic implications for the treatment of skin diseases. *Br J Dermatol* 1998; 139: 17–29.
18. Nakagawa H, Etoh T, Yokota Y et al. Tacrolimus has antifungal activities against *Malassezia furfur* isolated from healthy adults and patients with atopic dermatitis. *Clin Drug Invest* 1996; 12: 244–250.
19. Leung DYM. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S99–S108.
20. Muschen A, Mirmohammadsadegh A, Jarzebska-Deussen B et al. Differential IL-10 receptor gene expression in acute versus chronic atopic eczema. Modulation by immunosuppressive drugs and cytokines in normal cultured keratinocytes. *Inflamm Res* 1999; 48: 539–543.
21. de Paulis A, Stellato C, Cirillo R et al. Anti-inflammatory effect of FK-506 on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 723–728.
22. Funk JO, Maibach HI. Horizons in pharmacologic intervention in allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 999–1014.
23. Gordon K, Guitart J, Victor T et al. Topical triamcinolone and tacrolimus differ in their in vivo effects on Langerhans cells during the treatment of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999; 11: Abstract 654.
24. Wollenberg A, Sharma S, von Bubnoff D et al. Topical tacrolimus (FK506) leads to profound phenotypic and functional alterations of epidermal antigen-presenting dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 519–525.
25. Lemster B, Rilo HR, Carroll PB et al. FK506 inhibits cytokine gene and adhesion molecule expression in psoriatic skin lesions. *Ann NY Acad Sci* 1993; 696: 250–256.
26. Thomson AW, Nalesnik M, Abu-Elmagd K, Starzl TE. Influence of FK506 on T lymphocytes, Langerhans' cells and the expression of cytokine receptors and adhesion molecules in psoriatic skin lesions: a preliminary study. *Transplant Proc* 1991; 23: 3330–3331.
27. Jun Y, Sheng-Li C, Xiao-Lin W et al., Meta-analysis of tacrolimus ointment for atopic dermatitis in pediatric patients. *Ped. Derm.* Vol. 25 No. 1 Jan/Feb 2008
28. Schultz BS, Michel G, Wagner S et al. Increased expression of epidermal IL-8 receptor in psoriasis; down-regulation by FK-506 in vitro. *J Immunol* 1993; 151: 4399–4406.
29. Sawada S, Suzuki G, Kawase Y, Takaku F. Novel immunosuppressive agent, FK506. In vitro effects on the cloned T cell activation. *J Immunol* 1987; 139: 1797–1803.
30. Lemster B, Carroll PB, Rilo HR et al. IL-8/IL-8 receptor expression in psoriasis and the response to systemic tacrolimus (FK506) therapy. *Clin Exp Immunol* 1995; 99: 148–154.
31. Michel G, Auer H, Kemeny L et al. Antioncogene p53 and mitogenic cytokine interleukin-8 aberrantly expressed in psoriatic skin are inversely regulated by the antipsoriatic drug tacrolimus (FK506). *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 1315–1320.
32. Bieber T. Topical tacrolimus (FK506): a new milestone in the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 555–557.
33. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 816–821.
34. Alaiti S, Kang S, Fiedler VC et al. Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis: a phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 69–76.
35. Hanifin JM, Chan S. Biochemical and immunologic mechanisms in atopic dermatitis: New targets for emerging therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 72–77.
36. Lauerma AI, Surber C, Maibach HI. Absorption of topical tacrolimus (FK506) in vitro through human skin: comparison with cyclosporine A. *Skin Pharmacol* 1997; 10: 230–234.
37. Laurema AI, Granlund H, Reitamo S. Use of the newer immunosuppressive agents in dermatology. *Bio Drugs* 1997; 8: 96–106.
38. Shirbacheh MV, Jones JW, Harralson TA et al. Pharmacokinetics of intra-arterial delivery of tacrolimus to vascularly isolated rabbit forelimb. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 1196–1201.
39. Perego C, Lattuada D, Casnici C et al. Evidence that SMS 201–995 enhances the immunosuppressive effect of FK506. *Int J Immunopharmacol* 1998; 20: 479–490.
40. Przepiorka D, Blamble D, Hilsenbeck S et al. Tacrolimus clearance is age-dependent within the pediatric population. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 601–605.
41. Magee CC, Denton MD, Milford EL. Immunosuppressive agents in organ transplantation. *Hosp Med* 1999; 60: 364–369.
42. Iwata H, Nagano T, Toyo-oka K et al. Suppression of allograft responses by combining alloantigen-specific i.v. pre-sensitization with suboptimal doses of rapamycin. *Int Immunol* 1994; 6: 93–99.
43. Johnston A, Holt DW. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 339–350.
44. Min Z, Jones NF. Limb transplantation in rats: Immunosuppression with FK-506. *J Hand Surg* 1995; 20A: 77–87.
45. Hirai T, Waddell TK, Puskas JD et al. Prolonged lung allograft survival with a short course of FK506. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 1–8.
46. Dubernard J-M, Owen E, Herzberg G et al. Human hand allograft: report on first 6 months. *Lancet* 1999; 353: 1320.
47. Muramatsu K, Doi K, Kawai S. Limb allotransplantation in rats: Combined immunosuppression by FK-506 and 15-Deoxyspergualin. *J Hand Surg* 1999; 24: 586–593.
48. Cetinkale O, Cizmeci O, Ayan F et al. The use of FK506 and skin allografting for the treatment of severe burns in an animal model. *Br J Plastic Surg* 1993; 46: 410–415.
49. Uchiyama H, Kong Y-Y, Kishihara K et al. Approach to withdrawal from tacrolimus in a fully allogeneic murine skin graft model. *Immunology* 1999; 97: 294–300.
50. Ohashi Y, Minegishi M, Fujie H et al. Successful treatment of steroid-resistant severe acute GVHD with 24-h continuous infusion of FK506. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 625–627.
51. Nakamura H, Nakao T, Ujiie H et al. Induction of autologous graft-versus-host disease after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: S457–S461.
52. Ueno NT, Rondon G, Mirza NQ et al. Allogeneic peripheral-blood progenitor-cell transplantation for poor-risk patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 986–993.
53. Worth LL, Tran H, Petropoulos D et al. Hematopoietic stem cell transplantation for childhood myeloid malignancies after high-dose thiopeta, busulfan and cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 947–952.
54. Boehringer M, Schwartz A, Keller F. Kaposi's sarcoma after renal transplantation: treatment with liposomal doxorubicin. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1342–1345.
55. Woo L, Wright TM, Lemster B et al. Combined effects of FK506 (tacrolimus) and cyclophosphamide on atypical B22+ T cells, cytokine gene expression and disease activity in MRL/MpJ-lpr/lpr mice. *Clin Exp Immunol* 1995; 100: 118–125.
56. Nagasaki Y, Matsubara Y, Takano H et al. Reversal of hypopigmentation in phenylketonuria mice by adenovirus-mediated gene transfer. *Pediatr Res* 1999; 45: 465–473.
57. Koga T, Yano T, Ichikawa Y et al. Pulmonary infiltrates recovered by FK506 in a patient with Behcet's disease. *Chest* 1993; 104: 309–311.
58. Jegasothy BV, Ackerman CD, Todo S et al. Tacrolimus (FK506) — A new therapeutic agent for severe recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 781–785.
59. Abu-Elmagd K, Jegasothy BV, Ackerman CD et al. Efficacy of FK506 in the treatment of recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Transplant Proc* 1991; 23: 3328–3329.
60. Hanifin JM, Ling MR, Langley R et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: Part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S28–S38.
61. Kang S. Tacrolimus ointment (TO) for adults with moderate to severe atopic dermatitis (AD): a dose escalation study. *J Invest Dermatol* 1998; 110: Abstract 681.
62. Gutgesell C, Jung T, Reich K et al. Double-blind hydrocortisone-controlled tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1998; 110: Abstract 681.
63. Nakagawa H, Etoh T, Ishibashi Y et al. Effects of tacrolimus (FK506) ointment for facial atopic dermatitis 761–764. Madrid, Spain, 24 June 1995. XVI European Congress of Allergy and Clinical Immunology Conference Proceeding, 1995.

64. 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: 494–496.
65. 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: S65–S72.
66. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S et al. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 637–644.
67. Paller A, Eichenfield LF, Leung DYM et al. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S47–S57.
68. Kang S, Lucky AW, Pariser D et al. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S58–S64.
69. Walker Metry D, Herbert AA. Topical therapies and medications in the pediatric patient. *Pediatr Dermatol* 2000; 47: 867–876.
70. Hanifin JM. Use of tacrolimus ointment (TO) in 3–6 year olds with atopic dermatitis (AD): Dose-escalation study. *J Invest Dermatol* 1998; 110: Abstract 680.
71. Package Insert. Protopic (Tacrolimus). Astellas Pharma Europe B.V. Elisabethhof 19 2353 EW Leiderdorp Netherlands 2009.
72. 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: 999–1006.
73. Pournaras CC, Lubbe J, Saurat J. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis treatment with topical tacrolimus (FK506). *J Invest Dermatol* 2001; 116: 480–481.
74. Remitz A, Kyllonen H, Granlund H et al. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 196–197.
75. Lauerma AI, Maibach HI. Topical FK506 — clinical potential or laboratory curiosity? *Dermatology* 1994; 188: 173–176.
76. Gupta AK, Adamiak A, Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *JEADV* (2002) 16, 100–114.
77. Meingassner JG, Stutz A. Immunosuppressive macrolides of the type FK506: a novel class of topical agents for treatment of skin diseases? *J Invest Dermatol* 1992; 98: 851–855.
78. Duncan JJ. Differential inhibition of cutaneous T cell-mediated reactions and epidermal cell proliferation by cyclosporine A, FK-506, and rapamycin. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 84–88.
79. Hiroi J, Sengoku T, Morita K et al. Effect of tacrolimus hydrate (FK506) ointment on spontaneous dermatitis in NC/Nga mice. *Jpn J Pharmacol* 1998; 76: 175–183.
80. Doss N, Reitamo S, Dubertret L et al. Efficacy of tacrolimus 0.03% ointment as second-line treatment for children with moderate-to-severe atopic dermatitis: evidence from a randomized, double-blind non-inferiority trial vs. fluticasone 0.005% ointment. *Pediatr Allergy Immunol* 2009.
81. Doss N, Kamoun M-R, Dubertret L et al. Superiority of tacrolimus 0.1% ointment compared with fluticasone 0.005% in adults with moderate to severe atopic dermatitis of the face: results from a randomized, double-blind trial. *BJD* 2009; 161: 427–434.
82. Zabawski EJ, Costner M, Cohen JB et al. Tacrolimus: pharmacology and therapeutic uses in dermatology. *Int J Dermatol* 2000; 39: 721–727.
83. Bos JD, Van Leent EJM. Tacrolimus (FK506): Topical inflammatory cytokine inhibitor. *J Cutan Med Surg* 2001; 5 (suppl. 3): 7–11.
84. Neylor N, Elmets C, Jaracz E et al. Non-melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus. *J Dermatol Treatment* 2005; 16: 149–153.
85. Abramovits W, Fleisher AB, Jaracz E et al. Adult patients with moderate atopic dermatitis: tacrolimus ointment versus pimecrolimus cream. *J Drugs Dermatol* 2008; 7 (120): 1153–1158.
86. Paller AS, Lebwohl M, Fleischer AB Jr, 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. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 810–22.
87. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of the association between exposure to topical calcineurine inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology* 2007; 214: 289–295.
88. Arrelano FN, Wentworth CE, Arana A, et al., Risk of lymphoma following exposure to calcineurine inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 808–816.
89. Astellas Pharma GmbH. Summaries of Product Characteristics. Protopic 0.03% Ointment and Protopic 0.01% Ointment. Munich, Germany: Astellas Pharma GmbH, 2006.
90. Vente C, Reich K, Rupprecht R, Neumann C. Erosive mucosal lichen planus: response to topical treatment with tacrolimus. *Br J Dermatol* 1999; 140: 338–342.
91. Lener EV, Brieva J, Schachter M et al. Successful treatment of erosive lichen planus with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2001; 137: 419–422.
92. Yamamoto S, Jiang H, Kato R. Stimulation of hair growth by topical application of FK506, a potent immunosuppressive agent. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 160–164.
93. Jiang H, Yamamoto S, Kato R. Induction of anagen in telogen mouse skin by topical application of FK506, a potent immunosuppressant. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 523–525.
94. McElwee KJ, Rushton DH, Trachy R, Oliver RF. Topical FK506: a potent immunotherapy for alopecia areata? Studies using the Dundee experimental bald rat model. *Br J Dermatol* 1997; 137: 491–497.
95. Maurer M, Handjiski B, Paus R. Hair growth modulation by topical immunophilin ligands; induction of anagen, inhibition of massive catagen development, and relative protection from chemotherapy-induced alopecia. *Am J Pathol* 1997; 150: 1433–1441.
96. Thiers BH. Topical tacrolimus: Treatment failure in a patient with alopecia areata. *Arch Dermatol* 2000; 136: 124.
97. Jiang H, Yamamoto S, Nishikawa K, Kato R. Anti-tumour-promoting action of FK506, a potent immunosuppressive agent. *Carcinogenesis* 1993; 14: 67–71.
98. Yamamoto S, Jiang H, Kato R. Inhibition of anthralin-caused skin tumor promotion and interleukin-1 $\alpha$  production by potent immunosuppressant FK506. *Cancer Lett* 1994; 83: 185–189.
99. Fujita T, Takahashi S, Yagihashi A et al. Prolonged survival of rat skin allograft by treatment with FK506 ointment. *Transplantation* 1997; 64: 922–925.
100. Yuzawa K, Taniguchi H, Seino K et al. Topical immunosuppression in skin grafting with FK506 ointment. *Transplant Proc* 1996; 28: 1387–1389.
101. Casson DH, Eltumi M, Tomlin S et al. Topical tacrolimus may be effective in the treatment of oral and perineal Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 436–440.
102. Nash RA, Etzioni R, Storb R et al. Tacrolimus (FK506) alone or in combination with methotrexate or methylprednisolone for the prevention of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from HLA-matched siblings: a single-center study. *Blood* 1995; 85: 3746–3753.
103. Nielsen FT, Leyssac PP, Kemp E et al. Nephrotoxicity of FK-506 in the rat. Studies on glomerular and tubular function, and on the relationship between efficacy and toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 334–340.
104. Nasr IS. Topical tacrolimus in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 250–254.
105. Compendium of Pharmaceuticals Specialties, 35th edn. Webcom Limited, Toronto, 2000: 1287–1292.
106. Manez R, Jain A, Marino IR, Thomson AW. Comparative evaluation of tacrolimus (FK506) and cyclosporin A as immunosuppressive agents. *Transplant Rev* 1995; 9: 63–76.
107. Nousari Hossein C, Sragovich A, Kimyai-Asadi A et al. Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 265–268.
108. Jonas S, Rayes N, Neumann U et al. De novo malignancies after liver transplantation using tacrolimus-based protocols or cyclosporine-based quadruple immunosuppression with an interleukin-2 receptor antibody or antithymocyte globulin. *Cancer* 1997; 80: 1141–1150.
109. Bekersky I, Ohara K, Dressler DE et al. An evaluation of the phototoxicity of tacrolimus (FK506) ointment in hairless mice. *Int J Toxicol* 1998; 14: 541–550.
110. Bekersky I, Boswell G, Ohara K et al. Topical application of tacrolimus ointment did not alter the cutaneous pigmentation of Yucatan micropigs. *Int J Toxicol* 1999; 18: 19–21.

111. Alak AM, Cook M, Bekersky I. A highly sensitive enzyme-linked immunoabsorbent assay for the determination of tacrolimus in atopic dermatitis patients. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 88–91.
112. Soter NA, Fleischer AB, Webster GF et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: Part II, Safety. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S39–S46.
113. Etoh T. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment: the Japanese experience. *Immunomodulation in Focus Conference Newsletter* 2000; 4–5.
114. Rustin M. Treatment of atopic dermatitis in adults with topical tacrolimus. *Immunomodulation in Focus Conference Newsletter* 2000; 6.
115. 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.
116. Jaracz E, Fleischer A, Rico MJ et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis: Focus on cutaneous infections. 2001. Washington DC. Conference Proceeding.
117. Lubbe J, Pournaras CC, Saurat J-H. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment. *Dermatology* 2000; 201: 249–251.
118. Navia MA. Rational design of new immunosuppressive drugs. *Transplant Proc* 1999; 31: 1097–1098.
119. Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, et al., Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy* 2008; 63: 742–750.
120. Reitamo S, Ortonne JP, Sand C, et al. A multicentre, randomized, double-blind, controlled study of long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1282–9.
121. Thaci D, Reitamo S, Ensenat MAG et al., Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study *BJD* 2008 159, pp1348–1356.
122. Mollison KW, Fey TA, Gauvin DM et al. A macrolactam inhibitor of T helper type 1 and T helper type 2 cytokine biosynthesis for topical treatment of inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 1995; 112: 729–738.
123. Frankel D. Tacrolimus of benefit in atopic dermatitis. *Lancet* 1998; 352: 1604–1604.
124. McAlister RO. Tacrolimus: a promising new therapy for eczema/atopic dermatitis. *Advocate* 1999; 11: 1–9.
125. FK506 Ointment Study Group. Phase III comparative study on FK506 ointment: intergroup comparative study on FK506 ointment and betamethasone valerate ointment in the treatment of atopic dermatitis (of the trunk and limbs). *Nishi Nihon J Dermatol* 1997; 59: 870–879.
126. FK506 Ointment Study Group. Phase III comparative study on FK506 ointment and aloeclometasone dipropionate ointment in the treatment of atopic dermatitis. *Acta Dermatol* 1997; 92: 277–288.

ДАЖЕ КОГДА КОЖА КАЖЕТСЯ СПОКОЙНОЙ,

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ ВСЕГДА ГОТОВ К АТАКЕ

**ЧТОБЫ В ТЕЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО СРОКА ДЕРЖАТЬ ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ПОД КОНТРОЛЕМ, НЕОБХОДИМО АКТИВНО ВОЗДЕЙСТВОВАТЬ НА СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, СОХРАНЯЮЩЕЕСЯ И В ПЕРИОДЫ РЕМИССИИ.**



**Протопик®**  
 (такролимус мазь 0,03%, 0,1%)

Можно проводить лечение atopического дерматита только в период обострения, но при этом всегда сохраняется угроза развития повторных обострений. Применение препарата Протопик® 2 раза в неделю в период ремиссии позволяет эффективно контролировать течение данного заболевания путем подавления субклинического воспаления. Назначение Протопика 2 раза в неделю предупреждает новые обострения и позволяет продлить ремиссию у взрослых и детей со среднетяжелым и тяжелым atopическим дерматитом.

**Новый подход к длительному контролю над atopическим дерматитом при применении 2 раза в неделю**

**НЕ ЖДИТЕ РАЗВИТИЯ ПОВТОРНОГО ОБОСТРЕНИЯ, ПРИМЕНЯЙТЕ ПРЕПАРАТ ПРОТОПИК® 2 РАЗА В НЕДЕЛЮ ДЛЯ ДОЛГОВРЕМЕННОГО КОНТРОЛЯ НАД АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.\***

\*Пациентам, у которых предшествующее лечение Протопиком при его применении 2 раза в день в течение срока до 6 недель было результативным.

**Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата Протопик® (PROTOPIC®)**

**МНН:** Такролимус (Tacrolimus). **Лекарственная форма:** Мазь для наружного применения. **Состав:** В 100 г мази содержится 0,03 г или 0,1 г такролимуса (в виде такролимуса моногидрата); вспомогательные вещества: парафин белый мягкий, парафин жидкий, пропиленкарбонат, воск пчелиный белый, парафин твердый. **Показания к применению:** Мазь Протопик® применяется в дозировке 0,03% и 0,1% у взрослых и только 0,03% у детей от 2 до 16 лет для лечения atopического дерматита (средней степени тяжести и тяжелых форм) в случае недостаточного ответа пациентов на традиционные методы лечения, такие как кортикостероиды, или наличия противопоказаний к таковым. **Способ применения и дозы:** Взрослым и детям старше 2 лет мазь Протопик® наносит тонким слоем на пораженные участки кожи. Препарат можно применять на любых участках тела, включая лицо и шею, в области кожных складок. Не следует наносить препарат на слизистые оболочки и под окклюзионные повязки. **Применение у детей (2 года и старше) и подростков до 16 лет:** Лечение необходимо начинать с нанесения 0,03% мази Протопик® 2 раза в сутки. Продолжительность лечения по данной схеме не должна превышать трех недель. В дальнейшем частота применения уменьшается до 1 раза в сутки, лечение продолжается до полного очищения очагов поражения. **Применение у взрослых и подростков 16 лет и старше:** Лечение необходимо начинать с применения 0,1% мази Протопик® 2 раза в сутки и продолжать до полного очищения очагов поражения. По мере улучшения можно уменьшать частоту нанесения 0,1% мази или переходить на использование 0,03% мази Протопик®. В случае повторного возникновения симптомов заболевания следует возобновить лечение 0,1% мазью Протопик® дважды в день. Если позволяет клиническая картина, следует предпринять попытку снизить частоту применения препарата либо использовать меньшую дозировку – 0,03% мазь Протопик®. **Применение у людей пожилого возраста (65 лет и старше):** Особенности применения у людей пожилого возраста отсутствуют. **Лечение обострений:** Мазь Протопик® может использоваться кратковременно или длительно в виде периодически повторяющихся курсов терапии. Лечение пораженных участков кожи проводится до полного исчезновения клинических проявлений atopического дерматита. Как правило, улучшение наблюдается в течение первой недели лечения. Если признаки улучшения не наблюдаются в течение 2 недель с момента начала использования мази, необходимо рассмотреть другие варианты дальнейшего лечения. Лечение следует возобновить при появлении первых признаков обострения atopического дерматита. **Профилактика обострений:** Для предупреждения обострений и увеличения длительности ремиссии у пациентов с частыми (более 4 раз в год) обострениями заболевания в анамнезе рекомендуется поддерживающая терапия мазью Протопик®. Целесообразность назначения поддерживающей терапии определяется эффективностью предшествующего лечения по стандартной схеме (2 раза в день) на протяжении не более чем 6 недель. При поддерживающей терапии мазь Протопик® следует наносить 2 раза в неделю (например, в понедельник и четверг) на участки кожи, обычно поражаемые при обострениях. Промежуток времени между нанесениями препарата должен составлять не менее 2-3 дней. **У взрослых и подростков 16 лет и старше используется 0,1% мазь Протопик®, у детей (2 года и старше) – 0,03% мазь Протопик®.** При появлении признаков обострения следует перейти к обычному режиму терапии мазью Протопик® (см. раздел «Лечение обострений»). Через 12 месяцев поддерживающей терапии необходимо оценить клиническую динамику и решить вопрос о целесообразности продолжения профилактического использования мази Протопик®. У детей для оценки клинической динамики следует временно отменить препарат и затем рассмотреть вопрос о необходимости продолжения поддерживающей терапии. **Побочное действие:** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются симптомы раздражения кожи (ощущение жжения и зуда, покраснение, боль, парестезии и сыпь) в месте нанесения. Как правило, они выражены умеренно или незначительно и проходят в течение первой

недели после начала лечения. Часто встречается непереносимость алкоголя (покраснение лица или симптомы раздражения кожи после употребления спиртных напитков). У пациентов, применяющих мазь Протопик®, отмечается повышенный риск развития фолликулита, акне и герпетической инфекции. **Особые указания:** Мазь Протопик® нельзя использовать у больных с врожденными или приобретенными иммунодефицитами или у пациентов, которые принимают иммуносупрессивные препараты. Во время применения мази Протопик® необходимо минимизировать попадание на кожу солнечных лучей, посещение солярия, терапии УФ-лучами Б или А в комбинации с сораляном (PUVA-терапия). Мазь Протопик® не должна применяться для лечения участков поражения, которые рассматриваются как потенциально злокачественные или предзлокачественные. В течение 2 ч на участках кожи, на которые наносилась мазь Протопик®, нельзя использовать смягчающие средства. Эффективность и безопасность применения мази Протопик® в лечении инфицированного atopического дерматита не оценивались. При наличии признаков инфицирования до назначения мази Протопик® необходимо проведение соответствующей терапии. Применение мази Протопик® может быть связано с повышенным риском развития герпетической инфекции. При наличии признаков герпетической инфекции следует индивидуально оценить соотношение пользы и риска применения Протопика. При наличии лимфаденопатии необходимо обследовать пациента до начала терапии и наблюдать за ним в период применения мази. При отсутствии очевидной причины лимфаденопатии или при наличии симптомов острого инфекционного мононуклеоза необходимо прекратить применение мази Протопик®. Необходимо избегать попадания мази в глаза и на слизистые оболочки (при случайном попадании мазь необходимо тщательно удалить и/или промыть глаза и слизистые водой). Не рекомендуется носить мазь Протопик® под окклюзионные повязки и носить плотную воздухопроницаемую одежду. Так же как при использовании любого другого местного лекарственного средства, пациенты должны мыть руки после нанесения мази, кроме тех случаев, когда мазь наносится на область рук с лечебной целью. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к такролимусу, к вспомогательным веществам, к макролидам. Беременность и грудное вскармливание. Не следует применять Протопик® у пациентов с генетическими дефектами эпидермального барьера, такими как синдром Нетертона, а также при генерализованной эритродермии в связи с риском прогрессирующего увеличения системной абсорбции такролимуса. Применение мази Протопик® в дозировке 0,1% противопоказано у детей и подростков младше 16 лет, в дозировке 0,03% – у детей младше 2 лет. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Такролимус не метаболизируется в коже, что исключает риск лекарственных взаимодействий в коже, которые могут повлиять на его метаболизм. Так как системная абсорбция такролимуса при использовании в форме мази минимальна, взаимодействие с ингибиторами СУР3А4 (эритромицин, итраконазол, кетоконазол, дилтиазем и др.) при одновременном применении с мазью Протопик® маловероятно, однако не может быть полностью исключено у пациентов с обширными участками поражения и/или эритродермией. Влияние мази Протопик® на эффективность вакцинации не изучалось. Однако из-за потенциального риска снижения эффективности вакцинации необходимо провести до начала применения мази или спустя 14 дней после последнего использования мази Протопик®. В случае применения живой аттенуированной вакцины этот период должен быть увеличен до 28 дней, в противном случае следует рассмотреть возможность использования альтернативных вакцин. Возможность совместного применения мази Протопик® с другими наружными препаратами, системными глюкокортикостероидами и иммунодепрессантами не изучалась. **Форма выпуска:** Мазь для наружного применения 0,03% и 0,1% в тубах по 10, 30 г. **Регистрационный номер:** ЛСП-001885/10 от 12.03.2010 г. **Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.»:** 109147 Москва, ул. Марксистская, 16.