



Л.А. Болотная

Харьковская медицинская академия  
последипломного образования

## Возможности такролимуса в лечении больных хроническими дерматозами

### Ключевые слова

Хронические дерматозы, лечение, топические ингибиторы кальциневрина, такролимус.

Проблема рациональной терапии хронических воспалительных дерматозов (атопический дерматит, псориаз, экзема) является актуальной в современной дерматологии и обусловлена продолжающимся ростом заболеваемости как среди взрослых, так и среди детей, хроническим рецидивирующим течением, увеличением количества больных с формами заболеваний, резистентных к традиционному лечению [4, 5, 20]. В терапии ряда хронических дерматозов сегодня нет достаточно эффективных методов, приводящих к полному излечению, несмотря на многочисленные исследования во всем мире. Частые рецидивы приводят к потере трудоспособности, значительным материальным затратам, вызывают психологические расстройства и снижают качество жизни пациентов.

Наиболее важным и значимым направлением всего терапевтического комплекса была и остается наружная терапия с ее уникальной возможностью непосредственного воздействия на очаг поражения. Топическая терапия является патогенетически обоснованной и абсолютно необходимой для большинства больных дерматозами. Такая принципиальная важность топической терапии объясняется несколькими факторами. Во-первых, ведущее значение в развитии большинства воспалительных дерматозов придается иммунным механизмам, при этом иммуноопосредованные воспалительные процессы протекают в эпидермисе и дерме. Во-вторых, при дерматозах крайне важно не только купировать воспаление, но и обеспечить длительный контроль над заболеванием, достичь восстановления и поддержания целостности кожного барьера [1, 3, 4]. Иными словами, наружная терапия — это

именно тот вид лечения, который может изменить течение и исход ряда дерматозов.

В настоящее время золотым стандартом, базовой терапией при многих воспалительных дерматозах являются топические глюкокортикостероиды (ТГКС). Активное клиническое использование топических стероидов при псориазе, хронической экземе, аллергическом контактном дерматите и других заболеваниях кожи объясняется их высокой противовоспалительной, противоаллергической, иммуносупрессивной активностью, а также сосудосуживающим и антипролиферативным действием. Выполняя роль мощного патогенетического воздействия, ТГКС позволяют быстро устранить воспалительные изменения кожи, уменьшить субъективные симптомы дерматозов. На сегодняшний день арсенал ТГКС для наружного применения чрезвычайно велик и разнообразен. Успех терапии во многом определяется правильным выбором стероида с учетом его активности, формы и метода применения в зависимости от характера, стадии течения, локализации дерматоза. Однако не следует забывать, что частое, порой неконтролируемое применение ТГКС может привести к развитию как местных (истончение кожи, стрии, телеангиэктазии, акнеиформные высыпания), так и системных побочных явлений, особенно у детей до 2 лет в случае компрометированного кожного барьера (синдром Кушинга, развитие катаракты, замедление роста) [3, 6, 19].

Несмотря на то, что в последние годы дерматологи все чаще назначают ТГКС последнего поколения (гидрокортизона 17-бутират, метилпреднизолон ацепонат и др.), «гормонофобии» существуют и связаны прежде всего с развитием

побочных эффектов применения фторированных топических стероидов II и III поколений. Все еще отмечаются нарушения общепринятых рекомендаций по применению ТГКС со стороны как врача, так и самого пациента: нередко больным сразу назначают фторированные ТГКС, не соблюдается режим терапии (кратность нанесения, применение препарата в достаточном количестве, длительность терапии, использование средств лечебной косметики).

Как известно, при бронхиальной астме алгоритм применения ингаляционных кортикостероидов предусматривает регулярное их использование в качестве поддерживающей терапии больными со всеми степенями тяжести заболевания. При воспалительных дерматозах невозможность такого подхода к назначению ТГКС в той или иной степени связана прежде всего с высоким потенциальным риском развития системных и местных нежелательных реакций. Так, сегодня не вызывает сомнений тот факт, что ТГКС следует применять коротким курсом (2–4 недели у детей и до 6 недель у взрослых) только для лечения обострений, но не в целях их профилактики, хотя в ряде опубликованных работ такой подход рассматривается. Влияние ТГКС на течение некоторых дерматозов, в частности псориаза, остается недоказанным. Все чаще наблюдаются случаи нечувствительности кожи к ТГКС и/или снижение терапевтического эффекта этих препаратов у пациентов с упорным, затяжным характером заболевания в силу индивидуальных особенностей организма или по причине неадекватно подобранной терапии [5, 16]. В формировании резистентного к терапии и более тяжелого рецидивирующего течения атопического дерматита (АД) определенную роль играет бактериальная и грибковая колонизация. В практике дерматолога довольно часто встречаются дерматозы, локализующиеся на коже лица (хроническая красная волчанка, себорейный дерматит, хроническая экзема, аллергический контактный дерматит), особенно периорбитальной области, при которых длительное использование стероидов ограничено и чревато развитием ряда осложнений. Поэтому внедрение новых высокоэффективных и безопасных в применении топических средств, альтернативных ТГКС по скорости наступления и выраженности противовоспалительного действия, является важнейшей задачей клинической дерматологии.

Сегодня можно считать доказанным, что на течение АД способна оказать влияние новая группа нестероидных противовоспалительных средств — топические ингибиторы кальциневрина (ТИК). В настоящее время ТИК показаны

для лечения АД различной степени тяжести заболевания (пимекролимус — при легкой и средней, такролимус — средней и тяжелой) детям в возрасте старше 2 лет и взрослым [3, 6–8, 30]. ТИК эффективны при использовании короткими и длительными курсами лечения. Возможно длительное применение ТИК у пациентов с резистентными формами АД, особенно в области лица и шеи.

Такролимус реализует механизм действия, заключающийся в ингибировании фосфатазы кальциневрина, что препятствует дефосфорилированию фактора активированных Т-клеток (NF-AT) и его транслокации в ядро клетки. В результате происходит ингибирование транскрипции генов ключевых провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) 2, 3, 4, 8, 10 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ . Помимо этого, такролимус обладает широким спектром иммуномодулирующих эффектов при различных заболеваниях кожи за счет супрессии высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов (гистамин, триптаза), снижения экспрессии молекулы межклеточной адгезии ICAM 1 и E-селектина при повреждении сосудов, а также угнетения экспрессии рецептора ИЛ-8 и высокоаффинного поверхностного рецептора для иммуноглобулина E на клетках Лангерганса, что ведет к снижению их активности и презентации антигена Т-лимфоцитам [6, 7, 36].

При лечении заболеваний кожи у детей старше 2 лет такролимус применяют в виде 0,03 % мази, у взрослых (в возрасте старше 16 лет) — в виде 0,1 % мази. В рамках международных рандомизированных клинических испытаний продемонстрировано, что длительное использование такролимуса два раза в неделю у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АД с частотой обострений более 4 раз в год в анамнезе во много раз сокращает количество рецидивов и увеличивает продолжительность периода ремиссии. Целесообразность назначения такой поддерживающей терапии определяется эффективностью предшествующего лечения по стандартной схеме 2 раза в сутки. Такролимус — единственный препарат, официально одобренный Европейским агентством лекарственных средств к применению два раза в неделю в течение 12 мес и более [35]. В настоящее время мазь такролимуса («Протопик», Astellas Pharma Europe B.V.) по праву считается одним из наиболее хорошо изученных в дерматологии ТИК, и уже более 20 миллионов больных во всем мире применяют мазь такролимуса для профилактики и лечения обострений АД различной степени тяжести.

Эффективность и безопасность такролимуса доказана многими рандомизированными контролируруемыми клиническими испытаниями [25, 28, 33, 34]. Результаты нескольких фармакокинетических исследований такролимуса у детей и взрослых свидетельствуют о его минимальной абсорбции в системный кровоток, отсутствии влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Кроме того, при длительном применении у взрослых сроком до 1 года не отмечено кумуляции такролимуса в коже и сыворотке крови, влияния на содержание керамидов в роговом слое, атрофогенного эффекта, который обычно развивается уже на 8-й день применения некоторых ТГКС в результате ингибирования ими синтеза коллагена в коже [17, 34].

Данные, полученные в двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании 570 больных с умеренным и тяжелым АД показали, что такролимус как минимум сравним или превосходит терапевтическую активность ТГКС у детей и взрослых [33]. Продолжительное использование мази такролимуса 0,1 % в лечении взрослых с АД среднетяжелого и тяжелого течения более эффективно, чем применение ТГКС [25]. Причем подавление уровня воспалительных клеток, а также экспрессии цитокинов и рецепторов хемокинов наблюдалось в большей степени при аппликации такролимуса. Таким образом, такролимус играет важную роль не только в торможении продукции цитокинов, но и ИЛ-12-индуцированном переключении Th<sub>2</sub>- на Th<sub>1</sub>-цитотиновый профиль, что характерно для хронического течения АД. Несомненно, уменьшение частоты обострений АД и потребности в ТГКС при использовании ТИК свидетельствуют о стероидосберегающем эффекте ТИК [15].

Применение мази такролимуса (0,1 и 0,03 %) в течение 12 недель терапии обусловило достоверно выраженное улучшение клинических симптомов заболевания у 351 ребенка 2–15 лет со средней и тяжелой формой АД: как минимум умеренное улучшение наблюдалось по окончании лечения у 72,6 % больных, применявших 0,03 % мазь такролимуса, у 78 % пациентов, в лечении которых использована 0,1 % мазь такролимуса, по сравнению с 26,7 % пациентов в группе плацебо [28]. Сравнительное исследование эффективности и безопасности длительного применения такролимуса у 568 взрослых больных показало выраженный регресс симптомов АД через 6 недель терапии в 85 % случаев, через 26 и 52 недели — в 91 % случаев, при этом сохранялась высокая эффективность препарата на протяжении 2 лет наблюдения [25].

Интерес представляют сравнительные исследования эффективности и безопасности такролимуса и пимекролимуса у детей и взрослых, страдающих АД [28]. В рандомизированных испытаниях, проведенных двойным слепым методом, приняли участие 1065 больных АД различной степени тяжести, которые использовали 0,1 % (взрослые) и 0,03 % (дети) мазь такролимуса в сравнении с 1 % кремом пимекролимуса 2 раза в сутки на протяжении ≤ 6 нед. Лечение такролимусом приводило к более выраженному снижению индекса EASI, чем терапия пимекролимусом во всех группах, с достоверными различиями для взрослых и детей со среднетяжелым и тяжелым АД. Клиническая эффективность лечения (исчезновение или почти полное исчезновение проявлений дерматоза) наблюдалось у 45,7 % взрослых, применявших мазь такролимуса, по сравнению с 27,1 % больных, использовавших крем пимекролимуса ( $p < 0,001$ ); статистически значимое преимущество такролимуса выявлено и у детей с АД среднетяжелого и тяжелого течения (32,4 по сравнению с 17,7 %;  $p < 0,01$ ).

Одним из важных свойств ТИК является противозудный эффект, позволяющий предотвратить расчесы кожи или минимизировать этот процесс, который в свою очередь приводит к усилению воспаления, вторичным инфекциям кожи и прогрессированию тяжести течения АД. Взрослые больные АД отмечали уменьшение выраженности зуда в группе такролимуса на 3-й день от начала лечения [21]. Ингибиторы кальциневрина в топической форме идеальны для лечения АД с локализацией в периорбитальной области, где абсорбция ТГКС наиболее высока и есть опасность повышения внутриглазного давления.

Обнаружено также, что ТИК достоверно уменьшают степень колонизации кожи *S. aureus* у больных АД, причем тормозящий эффект отмечен в первую неделю от начала терапии, тогда как ТГКС снижают уровень *S. aureus* лишь через 2 нед [16]. Кратковременная терапия мазью такролимуса 0,1 % (в течение 3 нед), по данным SCORAD и иммуногистохимических исследований, улучшает клиническое течение и уменьшает экспрессию Toll-like рецепторов (TLR) 1 в коже, которая может ингибировать антимикробный потенциал TLR-2 в очагах АД [9]. Этот факт еще раз подтверждает важную роль Th<sub>2</sub>-опосредованного воспаления кожи и колонизации бактерий, при которых огромную роль играют взаимоотношения между цитокинами, адгезивными молекулами и антимикробными пептидами.

С момента клинического использования ТИК уже накоплен достаточный опыт о переносимос-

ти и безопасности лекарственных препаратов этой группы. До недавнего времени остро дискутировался вопрос о возможности образования лимфом в результате их применения. Независимые американские и европейские эксперты, специализирующиеся в области дерматологии, эпидемиологии, онкологии (посттрансплантационной и детской) не подтвердили связи между применением такролимуса и повышением риска развития опухоли [10, 14]. В большей степени индукция иммуносупрессии и повышение риска возникновения опухолей кожи и лимфом, возможно, связаны с использованием системных кортикостероидов. Наибольший риск возникновения лимфомы представляет тяжелая форма АД [26]. Такролимус имеет ряд противопоказаний, в числе которых гиперчувствительность к самому препарату, макролидам и вспомогательным веществам, период беременности и кормления грудью, возраст до 2 лет. Из нежелательных реакций ТИК иногда отмечают усиление гиперемии, транзиторное жжение или зуд кожи в месте аппликации, которые обычно проходят в течение первой недели терапии.

Иммуномодулирующие, противовоспалительные и противогрибковые свойства такролимуса обусловили его применение при себорейном дерматите. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования 0,1 % мази такролимуса показали высокую эффективность и переносимость препарата в лечении себорейного дерматита лица умеренной степени тяжести [11]. Сравнение эффективности и безопасности такролимуса со стандартным ТГКС у взрослых пациентов показало, что для достижения значительного улучшения потребовалось меньшее количество дней применения 0,1 % мази такролимуса, чем 1 % гидрокортизоновой мази (соответственно в среднем 7,6 и 15,6 сут;  $p < 0,05$ ) [27].

Способность такролимуса ингибировать продукцию ключевых для Т-клеточного иммунного ответа цитокинов, оказывать местное иммуносупрессивное действие обосновывает его использование при гнездной алопеции. В двух исследованиях установлено возобновление роста волос на коже животных после топического применения такролимуса, пероральный способ приема препарата оказался неэффективным [31]. Топическое использование такролимуса у пациентов с гнездной алопецией требует дальнейшего изучения, так как полученные результаты неоднозначны. Лечение 0,01 % мазью такролимуса 2 раза в день в течение 24 нед у больных с очаговой алопецией, поражающей от 25 до 75 % волосистой части головы, не имело выраженного пози-

тивного эффекта, при этом часть пациентов использовать препарат отказалась из-за мажевой формы, остальные отмечали дальнейшую потерю волос или отсутствие эффекта [32].

Лечение витилиго сегодня является нерешенной проблемой [2, 4]. Теоретическим обоснованием для использования иммуномодуляторов кортикостероидной и макролидной структуры в лечении витилиго явились данные о нарушениях как гуморального, так и клеточного иммунитета у больных. Сохраняют актуальность ТГКС, фототерапия (narrow-band UVB, PUVA), однако эти методы часто неэффективны и имеют побочные явления, особенно при длительном применении.

Безопасность и эффективность лечения витилиго такролимусом у детей и взрослых показана в нескольких клинических исследованиях. Лечение 30 пациентов с витилиго 0,1 % мазью такролимуса в течение 4 месяцев и более способствовало частичной репигментации у 83,3 % пациентов к концу четвертого месяца, при этом у 1 пациента наблюдалась 100 % репигментация к концу 14-й недели, у 2 пациентов — к концу 16-й недели. Лучшие результаты получены в случаях локализации очагов на коже головы и шеи [37]. Изучение результатов лечения 79 пациентов с витилиго такролимусом (52 пациента) и ТГКС (27 больных) позволило выявить более быструю динамику терапии ТИК (у 69,3 % больных выявлена репигментация) и при давности болезни менее 12 месяцев [12]. Такролимус может значительно улучшать качество жизни больных витилиго, что подтверждено результатами плацебоконтролируемого 12-месячного проспективного исследования 31 пациента. В 81 % случаев выявлена репигментация очагов на лице и 80 % — на конечностях (особенно при использовании такролимуса под окклюзию) даже при большой продолжительности дерматоза [18]. Результаты наблюдения за 110 больными витилиго в течение 30 месяцев позволили предположить, что сочетание такролимуса и фототерапии (NBUVB) может быть высокоэффективным при рефрактерных формах витилиго с локализацией на лице, туловище и конечностях, однако не следует забывать о фотоканцерогенном риске, который чрезвычайно высок у детей [13]. Сравнительные исследования эффективности мази клобетазола пропионата 0,05 % и такролимуса 0,1 % не выявили достоверных различий в результатах лечения детей 2—16 лет с витилиго [20].

Эффективность 0,1 % мази такролимуса при красной волчанке — одном из аутоиммунных заболеваний соединительной ткани — изучена во

многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [22]. У 30 пациентов с различными формами эритематоза после применения 0,1 % мази такролимуса два раза в сутки в течение 12 нед отмечено значительное улучшение по сравнению с плацебо ( $p < 0,05$ ). Под влиянием такролимуса быстрее (в течение 28 дней) регрессировали отек и эритема в отличие от гиперкератоза. Кроме этого, значительное улучшение отмечено у пациентов с опухолоподобной формой красной волчанки. Серьезных побочных эффектов не зарегистрировано.

Эффективность 0,1 % мази такролимуса при псориазе лица и крупных складок (интертригинозная форма) подтверждена многочисленными исследованиями [23]. Имеются сообщения о позитивном влиянии такролимуса на течение генерализованного пустулезного псориаза, устойчивого к топической стероидной терапии [24]. В лечении обычного псориаза такролимус по эффективности уступает ТГКС в связи с тем, что молекула такролимуса более крупная и не способна

глубоко проникать в псориазные бляшки с выраженной инфильтрацией и шелушением, однако при длительной иммуносупрессивной терапии предпочтение следует отдавать менее агрессивным препаратам (ТИК или кальципотриол — аналог наиболее активного метаболита витамина D<sub>3</sub>).

### Выводы

Такролимус — представитель клеточно-опосредованных ингибиторов кальциневрина, реализующий принципиально отличающийся от ТГКС механизм действия, — доказал высокую эффективность и безопасность в лечении АД у детей и взрослых. В литературе имеются единичные сообщения об успешном применении ТИК при различных дерматозах (склероатрофический лишай, липоидный некробиоз, аллергический контактный дерматит, пузырчатка Хейли-Хейли, красный плоский лишай слизистых оболочек). ТИК обладают огромным потенциалом, открывают возможность изменить существующие подходы к лечению различных дерматозов.

### Список литературы

1. Белоусова Т.А., Горячкина М.В., Филиппова В.А. Современная стратегия наружной терапии воспалительных дерматозов // *Consilium Medicum*.— 2009.— № 3.— С. 41–46.
2. Диль К., Коляденко Е.В., Кравченко А.В. Витилиго: современное состояние проблемы. Новые этиологически обоснованные подходы к терапии // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.*— 2005.— № 3.— С. 25–32.
3. Кубанова А.А., Прошутинская Д.В., Текучева Л.В., Авдиченко И.Н. Интегральный подход к наружной терапии атопического дерматита // *Вестн. дерматол. и венерол.*— 2010.— № 1.— С. 20–26.
4. Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. Основы диагностики, лечения в дерматологии и венерологии.— Х.: Факт, 2007.— 792 с.
5. Мачарадзе Д.Ш. Локальная противовоспалительная терапия при атопическом дерматите: современный подход // *Леч. врач.*— 2008.— № 5.— С. 38–43.
6. Мельниченко А.Б., Кочергин Н.Г., Бидалова У.Г. Новое в наружной терапии атопического дерматита // *Практическая медицина*.— 2011.— № 2.— С. 23–26.
7. Очеленко С.А., Монахов К.Н. Эффективность и безопасность применения ингибиторов кальциневрина (такролимуса) при атопическом дерматите и других заболеваниях кожи // *Рос. аллергол. журн.*— 2011.— № 2.— С. 89–95.
8. Akdis C., Akdis M., Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report // *J. Allergy. Clin. Immunol.*— 2006.— Vol. 118.— P. 152–169.
9. Antiga E., Volpi W., Torchia D. et al. Effects of tacrolimus ointment on Toll-like receptors in atopic dermatitis // *Clin. Exp. Dermatol.*— 2010.— Vol. 36.— P. 235–241.
10. Bieber T., Cork M., Ellis C. et al. Consensus statement on the safety profile of topical calcineurin inhibitors // *Dermatology*.— 2005.— Vol. 211.— P. 77–78.
11. Braza T.J., DiCarlo J.D., Soon S.L., McCall C.O. Tacrolimus 0,1 % ointment for seborrheic dermatitis: an open-label pilot study // *Br. J. Dermatol.*— 2003.— Vol. 148.— P. 519–523.
12. Choi C.W., Chang S.E., Bak H. et al. Topical immunomodulators are effective for treatment of vitiligo // *J. Dermatol.*— 2008.— Vol. 35.— P. 503–507.
13. Fai D., Cassano N., Vena G.A. Narrow-band UVB phototherapy combined with tacrolimus ointment in vitiligo: review of 110 patients // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2008.— Vol. 21.— P. 916–920.
14. Fonacier L., Spergel J., Ernest N. et al. Report of the topical calcineurin inhibitor task force of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 2005.— Vol. 115.— P. 1249–1253.
15. Fowler J., Johnson A., Chen M., Abrams K. Improvement in pruritus in children with atopic dermatitis using pimecrolimus cream 1 % // *Cutis*.— 2007.— Vol. 79.— P. 65–72.
16. Fukushima H., Hirano T., Shibayama N. et al. The role of immune response to *Staphylococcus aureus* superantigens and disease severity in relation to the sensitivity to tacrolimus in atopic dermatitis // *Int. Arch. Allergy. Immunol.*— 2006.— Vol. 141.— P. 281–289.
17. Hanifin J.M., Ling M.R., Langley R., Breneman D., Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adults patients: Part I, efficacy // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2001.— Vol. 44.— P. 28–38.
18. Hartmann A., Brocker E.B., Hamm H. Occlusive treatment enhances efficacy of tacrolimus 0.1 % ointment in adult patients with vitiligo: results of a placebo-controlled 12-months prospective study // *Acta Derm. Venereol.*— 2008.— Vol. 88.— P. 474–479.
19. Hengge U.R., Haeck I., Timmer-de Mik L., Lentjes E. Low basal serum cortisol in patients with severe atopic dermatitis: potent topical corticosteroids wrongfully accused // *Br. J. Dermatol.*— 2006.— Vol. 156.— P. 979–985.
20. Ho N., Pope E., Weinstein M. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0.1 % vs.

- clobetasol propionate 0.05 % in childhood vitiligo // *Brit. J. Dermatol.*— 2011.— Vol. 165.— P. 626–632.
21. Kempers S., Boguniewicz M., Carter E. et al. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1 % with tacrolimus 0.03 % in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2004.— Vol. 51.— P. 515–525.
  22. Kuhn A., Gensch K., Haust M. et al. Efficacy of tacrolimus 0.1 % ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2011.— Vol. 65.— P. 54–64.
  23. Lebwohl M., Freeman A.K., Chapman M.S. et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis // *Arch. Dermatol.*— 2005.— Vol. 141.— P. 1152–1153.
  24. Nagao K., Ishiko A., Yokoyama T. et al. A case of generalized pustular psoriasis: treated with topical tacrolimus // *Arch. Dermatol.*— 2003.— Vol. 139.— P. 1219.
  25. Nakagawa H. Comparison of the efficacy and safety of 0.1 % tacrolimus ointment with topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis: review of randomized, double-blind clinical studies conducted in Japan // *Clin. Drug Invest.*— 2006.— Vol. 26.— P. 235–246.
  26. Olesen A., Engholm G., Storm H. et al. The risk of cancer among patients previously hospitalized for atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.*— 2005.— Vol. 125.— P. 445–449.
  27. Papp K.A., Papp A., Dahmer B., Clark C.S. Single-blind, randomized controlled trial evaluating the treatment of facial seborrheic dermatitis with hydrocortisone 1 % ointment compared with tacrolimus 0.1 % ointment in adults // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2011.— Vol. 150.— P. 11–17.
  28. Paller A.S., Eichenfield L.F., Leung D.Y.M. et al. A 12 week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2001.— Vol. 44.— P. S47–57.
  29. Paller A., Lebwohl M., Fleischer A. 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.— Vol. 52.— P. 810–822.
  30. Paul C., Cork M., Rossi F. et al. Safety and tolerability of 1 % pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years // *Pediatrics.*— 2006.— Vol. 117.— P. 118–128.
  31. Price V.H. Therapy of alopecia areata: on the cusp and in the future // *J. Invest. Dermatol.*— 2003.— Vol. 123.— P. 207–211.
  32. Price V.H., Willey A., Chen B.K. Topical tacrolimus in alopecia areata // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2005.— Vol. 52.— P. 138–139.
  33. Reitamo S., Harper J., Bos J. et al. Therapeutics 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.— Vol. 150.— P. 554–562.
  34. Reitamo S., Ortonne J.P., Sand C. et al. Long-term treatment with 0.1 % tacrolimus ointment in adults with atopic dermatitis: results of a two-year, multicentre, non-comparative study // *Acta Derm. Venereol.*— 2007.— Vol. 87.— P. 406–412.
  35. Reitamo S., Bos J., Schopf E. et al. Treatment with twice-weekly tacrolimus ointment in patients with moderate to severe atopic dermatitis: results from two randomized, multicentre, comparative studies // *J. Dermatol. Treat.*— 2010.— Vol. 21.— P. 34–44.
  36. Simon D., Vassina E., Yousefi S. et al. Inflammatory cells numbers and cytokine expression after topical pimecrolimus treatment // *Allergy.*— 2005.— Vol. 60.— P. 944–951.
  37. Xu A.E., Zhang D.M., Wei X.D. et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment 0.1 % in the treatment of vitiligo // *Int. J. Dermatol.*— 2009.— Vol. 48.— P. 86–90.

Л.А. Болотна

## Можливості такролімусу в лікуванні хворих на хронічні дерматози

У статті представлено результати аналізу рандомізованих клінічних випробувань та оригінальних статей, присвячених оцінці ефективності і безпеки застосування топічного інгібітору кальциневрину такролімусу у хворих на атопічний дерматит та інші хронічні запальні дерматози.

L.A. Bolotnaya

## Tacrolimus in the treatment of chronic dermatoses

The results of analysis of randomized clinical studies, original articles devoted to estimation of efficacy and safety topical inhibitor of calcineurine in patients with atopic dermatitis and other chronic dermatoses are presented in the article. □