

ВОЗМОЖНОСТИ ТАКРОЛИМУСА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗОВ

Л.А.Болотная

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Резюме. В статье представлены результаты анализа рандомизированных клинических испытаний, оригинальных статей, посвященных оценке эффективности и безопасности применения топического ингибитора кальциневрина такролимуса у больных хроническими воспалительными дерматозами.

Ключевые слова: хронические воспалительные 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 резистентными к традиционному лечению формами заболеваний [4, 5, 20]. Несмотря на многочисленные исследования во всем мире, в терапии ряда хронических дерматозов на сегодняшний момент нет достаточно эффективных методов, приводящих к полному излечению. Частые рецидивы обуславливают потерю трудоспособности, значительные материальные затраты, вызывают психологические расстройства и снижение качества 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].

В настоящее время «золотым» стандартом, базовой терапией многих воспалительных дерматозов являются топические глюкокортикостероиды (ТГКС). Активное клиническое использование ТГКС при псориазе, хронической экземе, аллергическом контактном дерматите и других заболеваниях кожи объясняется их высокой противовоспалительной, противоаллергической, иммуносупрессивной активностью, а также сосудосуживающим и антипролиферативным действием. Выступая в роли мощного патогенетического воздействия, средства 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, акнеiformные высыпания и т.д.), так и системных побочных явлений, особенно у детей до 2 лет в случае компромиссного кожного барьера (синдром Кушинга, развитие катаракты, замедление роста) [3, 6, 19].

Несмотря на то, что в последние годы дерматологами все чаще назначаются ТГКС последнего поколения (гидрокортизона 17-бутаират, метилпреднизолон ацепонат и др.), «гормонофобии» существуют и связаны, прежде всего, с возникновением побочных эффектов от применения фторированных топических стероидов II и III поколений. Все еще отмечаются нарушения общепринятых рекомендаций по применению ТГКС как со стороны врача, так и самого пациента: нередко больным сразу назначаются фторированные ТГКС, не соблюдается режим терапии (кратность нанесения, применение препарата в достаточном количестве, длительность терапии, использование средств лечебной косметики и др.).

Как известно, при бронхиальной астме алгоритм применения ингаляционных кортикостероидов предусматривает регулярное их использование в качестве поддерживающей терапии больным всех степеней тяжести заболевания. При воспалительных дерматозах такой подход к назначению ТГКС в той или иной степени связан 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 дерматозов, в частности атопического дерматита (АД), 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 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 (пимекролимус – легкой и среднетяжелой, такролимус – среднетяжелой и тяжелой) детям в возрасте старше 2 лет и взрослым [3, 6, 7, 8, 30]. ТИК эффективны при использовании короткими и длительными курсами лечения. Возможно длительное применение ТИК у больных 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 (ФНО) α , интерферона γ . 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 повреждениях 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 применяется 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 дважды 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**) 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 контролируемыми 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 церамидов 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 активности цитокинов, но и ИЛ-12-индуцированном переключении Th2- на Th1-цитокиновый 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].

Мази такролимуса (0,1 % и 0,03 %) в течение 12 недель терапии обусловили достоверно выраженное улучшение клинических симптомов заболевания у 351 ребенка 2-15 лет со средней и тяжелой формой АД: 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% пациен-

тов 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 день на протяжении ≤ 6 недель. Лечение такролимусом приводило к более выраженному снижению индекса EASI, чем лечение 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 % против 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 недели от начала их применения [16]. Кратковременная терапия 0,1 % мазью такролимус (в течение 3 недель), 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 Th2-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 переносимости и безопасности лекарственных препаратов этой группы. До недавнего времени остро дискутировался вопрос о возможности образования лимфом в результате их применения. Независимыми американскими и европейскими экспертами, специализирующимися в области дерматологии, эпидемиологии, онкологии (посттрансплантационной и детской) не подтверждено наличия 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, с которым связано возникновение лимфомы, представляет тяжелая форма АД [26].

Такролимус имеет ряд противопоказаний, в числе которых гиперчувствительность к самому препарату, макролидам и вспомогательным веществам препарата, период беременности и кормления грудью, возраст до 2 лет. Из нежелательных реакций ТИК иногда отмечают усиление гиперемии, транзиторное жжение или зуд кожи в месте апплика-

ции, которые обычно проходят в течение первой недели терапии.

Иммуномодулирующие, противовоспалительные и противогрибковые свойствами такролимуса обусловили его применение в лечении себорейного дерматита. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого 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 дней, $p < 0,05$) [27].

Способность такролимуса ингибировать продукцию ключевых для Т-клеточного иммунного ответа цитокинов, оказывать местное иммуносупрессивное действие обосновывает его использование в терапии 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. Применение мази такролимуса 0,01 % 2 раза в день в течение 24 недель у больных с очаговой алопецией, поражающей от 25 до 75% волосистой части головы, не выявило выраженного позитивного эффекта, при этом часть больных использовать препарат отказалась из-за мазевой 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 являются данные о нарушениях как гуморального, так

и клеточного иммунитета у больных витилиго. Сохраняют актуальность ТГКС, фототерапия (narrow-band UVB, PUVA), однако эти методы часто неэффективны и имеют побочные явления, особенно при длительном использовании. Безопасность и эффективность лечения витилиго такролимусом у детей и взрослых показана в нескольких клинических исследованиях. Лечение 30 пациентов с витилиго мазью такролимуса 0,1 % в течение 4 месяцев и более способствовало частичной репигментации у 83,3 % пациентов к концу 4 месяца, при этом у 1 пациента наблюдалась 100 % репигментация к концу 14 недель, у 2 пациентов - к концу 16 недель. Лучшие результаты получены при 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 при лечении 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 плацебо-контролируемого 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 с витилиго в течение 30 мес. позволили предположить, что сочетание такролимуса и фототерапии (nbUVB) может быть высокоэффективным методом лечения рефрактерных форм 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 такролимуса 0,1% мази при красной волчанке - одном из аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, изу-

чена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании [22]. В результате лечения 30 больных с различными формами эритематоза 0,1 % мазью такролимуса два раза в день в течение 12 недель 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 опухолеподобной формой красной волчанки. Серьезных побочных эффектов не зарегистрировано.

Эффективность 0,1 % мази такролимуса в лечении псориаза 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_3).

Таким образом, 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 сообщения об успешном применении ТИК при различных дерматозах (витилиго, себорейный дерматит, склероатрофический лишай, липоидный некробиоз, аллергический контактный дерматит, пузырчатка Хейли-Хейли, красный плоский лишай слизистых оболочек и др.). ТИК обладают огромным потенциалом, открывают возможность изменить существующие подходы к лечению различных дерматозов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Т.А. Современная стратегия наружной терапии воспалительных дерматозов / Т.А. Белоусова, М.В. Горячкина, В.А. Филиппова // *Consilium Medicum*. – 2009. - № 3. - С. 41-46.
2. Диль К. Витилиго: современное состояние проблемы. Новые этиологически обоснованные подходы к терапии / К. Диль, Е.В. Коляденко, А.В. Кравченко // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* – 2005. - № 3. – С. 25-32.
3. Кубанова А.А. Интегральный подход к наружной терапии атопического дерматита / А.А. Кубанова, Д.В. Прошутинская, Л.В. Текучева // *Вестн. дерматол. и венерол.* – 2010. - № 1. – С. 20-26.
4. Мавров И.И. Основы диагностики лечения в дерматологии и венерологии / И.И. Мавров, Л.А. Болотная, И.М. Сербина – Х.: Факт, 2007. – 792 с.
5. Мачарадзе Д.Ш. Локальная противовоспалительная терапия при атопическом дерматите: современный подход / Д.Ш. Мачарадзе // *Леч. врач.* – 2008. - № 5. – С. 38-43.
6. Мельниченко А.Б. Новое в наружной терапии атопического дерматита / А.Б. Мельниченко, Н.Г. Кочергин, У.Г. Билалова // *Практ. мед.* - 2011. – № 2. – С. 23-26.
7. Очеленко С.А. Эффективность и безопасность применения ингибиторов кальциневрина (такролимуса) при атопическом дерматите и других заболеваниях кожи / Л.А. Очеленко, К.Н. Монахов // *Рос. аллергол. журн.* – 2011. – № 2. – С. 89-95.
8. Akdis C. 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 / С. Akdis, M. Akdis, T. Bieber // *J. Allergy. Clin. Immunol.* - 2006. – Vol.118, № 7. – P. 152–169.

9. Antiga E. Effects of tacrolimus ointment on Toll-like receptors in atopic dermatitis / E. Antiga, W. Volpi, D. Torchia // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2011. – Vol. 36, № 4. – P. 235-241.
10. Bieber T. Consensus statement on the safety profile of topical calcineurin inhibitors / T. Bieber, M. Cork, C. Ellis // *Dermatology.* – 2005. – Vol. 211, № 9. – P. 77-78.
11. Braza T.J. Tacrolimus 0.1% ointment for seborrhoeic dermatitis: an open-label pilot study / T.J. Braza, J.D. DiCarlo, S.L. Soon, C.O. McCall // *Br. J. Dermatol.* – 2003. – Vol. 148, № 10. – P. 519-523.
12. Choi C.W. Topical immunomodulators are effective for treatment of vitiligo / C.W. Choi, S.E. Chang, H. Bak // *J. Dermatol.* – 2008. – Vol. 35, № 6. – P. 503-507.
13. Fai D. Narrow-band UVB phototherapy combined with tacrolimus ointment in vitiligo: review of 110 patients / D. Fai, N. Cassano, G.A. Vena // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2008. – Vol. 21, № 7. – P. 916-920.
14. Fonacier L. 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 / L. Fonacier, J. Spergel, N. Ernest // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 115, № 6. – P. 1249-1253.
15. Fowler J. Improvement in pruritus in children with atopic dermatitis using pimecrolimus cream 1% / J. Fowler, A. Johnson // *Cutis.* – 2007. – Vol. 79, № 1. – P. 65-72.
16. Fukushima H. The role of immune response to *Staphylococcus aureus* superantigens and disease severity in relation to the sensitivity to tacrolimus in atopic dermatitis / H. Fukushima, T. Hirano, N. Shibayama // *Int. Arch. Allergy. Immunol.* – 2006. – Vol. 141, № 6. – P. 281-289.
17. Hanifin J. M., Ling M. R., Langley R. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adults patients: Part I, efficacy / J.M. Hanifin, M.R. Ling, R. Langley // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2001. – Vol. 44, № 1. – P. S28-38.
18. Hartmann A. Occlusive treatment enhances efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in adult patients with vitiligo: results of a placebo-controlled 12-months prospective study / A. Hartmann, E.B. Bröcker, H. Hamm // *Acta Derm. Venereol.* – 2008. – Vol. 88, № 10. – P. 474-479.
19. Hengge U.R. **Low basal serum cortisol in patients with severe atopic dermatitis: potent topical corticosteroids wrongfully accused** / U.R. Hengge., I. Haeck, L. Timmer-de Mik, E. Lentjes // *Br. J. Dermatol.* - 2006. – Vol. 156, № 12. – P. 979-985.
20. Ho N., Pope E., Weinstein M.. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% in childhood vitiligo / N. Ho, E. Pope, M. Weinstein // *Brit. J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 165, № 10. – P. 626-632.
21. Kempers S. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis / S. Kempers, M. Boguniewicz, E. Carter // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2004. – Vol. 51, № 12. – P. 515-525.
22. Kuhn A. **Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial** / A. Kuhn, K. Gensch, M. Haust // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2011. – Vol. 65, № 9. – P. 54-64.
23. Lebwohl M. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis / M. Lebwohl, A.K. Freeman, M.S. Chapman // *Arch. Dermatol.* – 2005. – Vol. 141, № 1. – P. 1152-1153.
24. Nagao K. A case of generalized pustular psoriasis: treated with topical tacrolimus / K. Nagao, A. Ishiko, T. Yokoyama // *Arch. Dermatol.* – 2003. – Vol. 139, № 6. – 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 / H. Nakagawa // *Clin. Drug. Invest.* - 2006. – Vol. 26, № 2. – P. 235-246.
26. Olesen A. The risk of cancer among patients previously hospitalized for atopic dermatitis / A. Olesen, G. Engholm, H. Storm // *J. Invest. Dermatol.* - 2005. – Vol. 125. - P. 445-449.

27. Papp K.A. Single-blind, randomized controlled trial evaluating the treatment of facial seborrheic dermatitis with hydrocortisone 1% ointment compared with tacrolimus 0.1% ointment in adults / K.A. Papp, A. Papp, B. Dahmer, C.S. Clark // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2011. – Vol. 150, № 6. – P. 11-17.
28. Paller A. S. A 12 week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis / A.S. Paller, L.F. Eichenfield, D.Y. Leung // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2001. – Vol. 44. - S47-57.
29. Paller A. 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 / A. Paller, M. Lebwohl // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2005. – Vol. 52, № 5. – P. 810-22.
30. Paul C. Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years / C. Paul, M. Cork, F. Rossi // *Pediatrics.* – 2006. – Vol. 117, № 4. – P. 118-128.
31. Price V.H. Therapy of alopecia areata: on the cusp and in the future / V.H. Price // *J. Invest. Dermatol.* – 2003. – Vol. 123, № 6. – P. 207-211
32. Price V.H. Topical tacrolimus in alopecia areata / V.H. Price, A. Willey, B.K. Chen // *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, № 10. – P. 554-562.
34. Reitamo S. Long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with atopic dermatitis: results of a two-year, multicentre, non-comparative study / S. Reitamo, J.P. Ortonne // *Acta Derm. Venereol.* – 2007. – Vol. 87, № 1. – P. 406-412.
35. Reitamo S. Treatment with twice-weekly tacrolimus ointment in patients with moderate to severe atopic dermatitis: results from two randomized, multicentre, comparative studies / S. Reitamo S., J. Bos, E. Schopf // *J. Dermatol. Treat.* – 2010. - Vol. 21, № 8. – P. 34-44.
36. Simon D. Inflammatory cells numbers and cytokine expression after topical pimecrolimus treatment / D. Simon, E. Vassina, S. Yousefi // *Allergy.* – 2005. – Vol.60, № 7. – P. 944-951.
37. Xu A.E. Efficacy and safety of tacrolimus ointment 0.1% in the treatment of vitiligo / A.E. Xu, D.M. Zhang, X.D. Wei // *Int. J. Dermatol.* – 2009. – Vol. 48, № 3. – P. 86-90.

**МОЖЛИВОСТІ
ТАКРОЛІМУСУ В
ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНИХ
ЗАПАЛЬНИХ ДЕРМАТОЗІВ**

Л.А. Болотна

Резюме. В статті представлені результати аналізу рандомізованих клінічних випробувань, оригінальних статей, присвячених оцінці ефективності і безпеки застосування топичного інгібітору кальціневрину такролімуса у хворих на хронічні запальні дерматози.

Ключові слова: хронічні запальні дерматози, лікування, топичні інгібітори кальціневрину, такролімус.

**POSSIBILITIES OF
TACROLIMUS IN THE
TREATMENT OF CHRONIC
INFLAMMATORY
DERMATOSIS**

L.A. Bolotna

Resume. The results of analysis of randomized clinical studies, original reasons devoted to estimation of efficacy and safety of the use of topical inhibitor of calcineurine in patients with chronic inflammatory dermatosis are presented in the article.

Key words: chronic inflammatory dermatosis, treatment, topical inhibitor of calcineurine, tacrolimus