

<https://doi.org/10.17116/klinderma201716414-20>

Поддерживающая терапия при atopическом дерматите у взрослых и детей

Е.В. МАТУШЕВСКАЯ¹, О.Д. КОЦАРЕВА², Ю.И. МАТУШЕВСКАЯ³, Е.В. СВИРШЕВСКАЯ²

¹ГОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия, 125371; ²ФГБУН «Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.В. Овчинникова РАН», Москва, Россия, 117997; ³ГБУЗ МО «Люберецкий кожно-венерологический диспансер», Люберцы, Московская область, Россия, 140013

В обзоре приведены данные зарубежных и отечественных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) в лечении atopического дерматита. Представлены основные механизмы действия ТИК и их влияние на барьерные функции кожи. Показаны преимущества одного из препаратов группы ТИК — такролимуса по эффективности, безопасности и возможности включения в поддерживающую терапию по сравнению с другими наружными противовоспалительными лекарственными средствами. Гидрофильная лекарственная форма и фармакоэкономический показатель, повышающие комплаентность лечению, позволяют рассматривать новый препарат как оптимальное топическое средство для лечения среднетяжелых и тяжелых форм atopического дерматита.

Ключевые слова: топические ингибиторы кальциневрина, такролимус, atopический дерматит, топическая терапия, клинические исследования.

Supportive therapy for atopical dermatitis in children and adults

E.V. MATUSHEVSKAYA¹, O.D. KOTSAREVA², YU.I. MATUSHEVSKAYA³, E.V. SVIRSHCHEVSKAYA²

¹Institute of Post-diploma Education, Moscow, Russia, 125371; ²Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russia, 117997; ³Lyubertsy Dermatovenerologic Dispensary, Lyubertsy, Moscow region, Russia, 140013

The review presents the results of international and Russian clinical studies on the efficacy and safety of topical calcineurin inhibitors (TCI) in the treatment of atopical dermatitis. The main mechanisms of action of TCI and their influence on the barrier function of the skin have been described. We demonstrated the advantages of a TCI tacrolimus in terms of its efficacy, safety, and possibility of inclusion in the maintenance therapy compared to other topical anti-inflammatory medications. Hydrophilic dosage form and pharmacoeconomic index, which improve treatment compliance, suggest that the new drug product is an optimal topical agent for treatment of severe and medium atopical dermatitis.

Keywords: topical calcineurin inhibitors, tacrolimus, atopical dermatitis, topical therapy, clinical trial.

В последнее время дерматологи выделяют ряд отличающихся по патогенезу и клиническим проявлениям заболеваний кожи, при которых объединяющим признаком служит принципиальное участие клеток иммунной системы в патогенезе. Atopический дерматит (АтД) — один из воспалительных дерматозов, для лечения которого более 60 лет применяют топические глюкокортикостероиды (ТГКС), оказывающие противовоспалительное, противоаллергическое, антиэкссудативное и противоэдематозное действие. В настоящее время ТГКС по-прежнему остаются препаратами «первой линии» терапии АтД. Но в связи с тем, что АтД характеризуется хроническим рецидивирующим течением, а при длительном применении ТГКС могут вызывать ряд побочных дей-

ствий, актуальным было создание новых эффективных, но более безопасных средств для местной длительной поддерживающей терапии АтД.

Результаты многочисленных клинических исследований, в ходе которых доказана высокая эффективность и безопасный профиль действия, позволяют рекомендовать для терапии таких заболеваний топические ингибиторы кальциневрина (ТИК).

Ингибиторы кальциневрина впервые были предложены как противовоспалительные препараты в конце 90-х годов XX века. Первыми ингибиторами кальциневрина, имеющими клиническое значение, стали FK-506 и циклоспорин [1, 2]. Впервые

¹e-mail: matushevskaya@mail.ru

²e-mail: office@ibch.ru

³e-mail: glav_lkvd@mail.ru

FK-506 был выделен из стрептомицетов. В экспериментах *in vitro* фактор подавлял пролиферацию Т-лимфоцитов, синтез провоспалительных цитокинов интерлейкинов -2, -3, интерферона- γ [1]. FK-506 и циклоспорин связываются с цитоплазматическими белками клеток циклофилинами. При этом активность FK-506 на два порядка выше (0,1 нМ) активности циклоспорина (10 нМ) [1]. Основной областью применения факторов стала трансплантология [2]. На основе FK-506 разработано два топических препарата, получивших название такролимус и пимекролимус. ТИК не влияют на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и не вызывают эндокринных нарушений, не влияют на пролиферацию клеток и продукцию ими структурных белков, не вызывают атрофических изменений в коже [3].

Основная область применения ТИК в дерматологии — это наружное лечение АтД.

АтД является хроническим рецидивирующим воспалительным заболеванием кожи, сопровождающимся зудом. Наиболее часто встречается у детей. АтД часто ассоциирован с повышением сывороточного *IgE* и наличием в клиническом или семейном анамнезе гиперчувствительности I типа, аллергического ринита и астмы. В патогенезе АтД выявлена роль генетических факторов и влияния окружающей среды.

В патогенезе АтД можно выявить две составляющие активации иммунной системы: общую с респираторными формами аллергии, где роль Т-хелперов 2-го типа и продуцируемых ими цитокинов — интерлейкинов-4, -5, -13 изучена достаточно детально [4], и гиперреактивность собственно иммунной системы кожи. В последние 5 лет получены данные, показывающие участие врожденного иммунитета в патогенезе АтД. Использование геномного секвенирования позволило выявить многочисленные локусы генов, ассоциированных с аллергическими заболеваниями в целом и АтД в частности. Показана значительная роль факторов, продуцируемых клетками врожденного иммунитета и собственно эпителия, к которым относятся интерлейкины-25, -31, -33, и тимический стромальный лимфопоэтин [5, 6]. Эти факторы (алармины) продуцируются в ответ на повреждение, недостаточный уровень гидратации кожи, прочие стрессорные факторы, активирующие кератиноциты и тканевые макрофаги. Стресс эпидермиса во многих случаях связан с генетическими и эпигенетическими нарушениями в экспрессии одного из белков, регулирующих гидратацию и рН рогового слоя кожи, — филаггрина [7]. Не только при АтД, но и при респираторных формах аллергии наблюдается снижение уровня экспрессии филаггрина [7, 8]. Причины, почему у больных наблюдается преимущественно кожная или респираторная форма аллергии, пока не ясны.

Механизмы действия препаратов

Препараты групп ТГКС и ТИК различаются по механизмам действия. Несомненно, что стероидные средства более мощные, чем ингибиторы кальциневрина. Основным противовоспалительным действием ТИК считается специфичное связывание с цитозольным рецептором макрофилином-12 Т-лимфоцитов и подавление действия кальцийзависимой фосфатазы кальциневрина в Т-лимфоцитах. ТГКС не только подавляют активацию Т-лимфоцитов, но и оказывают прямое действие на все другие типы клеток (тканевые макрофаги, кератиноциты, фибробласты), что снижает выброс аларминов и приток новых клеток в место воспаления. Поскольку в воспалении определяющим является суммарное количество активированных клеток, то их одновременное подавление на стадии обострения является предпочтительным. Однако, с учетом побочных эффектов такого тотального действия ТГКС, использование ТИК совместно с ТГКС на участках, склонных к атрофии (лицо, аногенитальная область, складки кожи), значительно улучшает профиль безопасности топической терапии.

В настоящий момент имеются ограниченные данные, показывающие, что ингибиторы кальциневрина не только подавляют активацию Т-лимфоцитов, но и оказывают влияние на кератиноциты. Кальций является триггером переключения пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, в котором принимает непосредственное участие кальций/кальмодулинзависимая фосфатаза. Показано, что обработка кератиноцитов мыши циклоспорином А подавляла экспрессию дифференцировочных маркеров [9]. Соответственно, основное действие ТИК при терапии АтД может быть связано больше с репарацией кожного барьера, чем с действием на Т-лимфоциты.

Результаты клинических исследований в значительной мере подтверждают данное предположение. Так, сравнение противовоспалительного эффекта ТИК и ТГКС на иммунные клетки проведено J. Jensen и соавт. [10]. Больных лечили бетаметазона дипропионатом или пимекролимусом, после лечения проводили биопсию в поврежденном и здоровом участках, выделяли РНК и проводили анализ экспрессии различных генов. Терапия ТГКС приводила к значительному снижению мРНК генов, кодирующих воспалительные цитокины, хемокины, сериновые протеазы, маркеры активации дендритных клеток, Т-клеток, ферментов, участвующих в синтезе липидов, богатых пролином белков, участвующих в связывании церамида. В отличие от ТГКС, пимекролимус почти не снижал экспрессию этих генов. С другой стороны, ТГКС и пимекролимус восстанавливали экспрессию филаггрина и лорикрина, участвующих в формировании верхнего слоя эпидермиса.

Основной курс терапии, основанный на использовании увлажняющих кремов, ТГКС или ТИК, приводит к репарации кожного барьера, что в свою очередь повышает резистентность к патогенам, снижает обсемененность кожи стафилококком, защищает от нормальной флоры кожи. В ряде исследований [11–13] показано, что снижение экспрессии факторов, манифестирующих повреждение кожного барьера в процессе воспалительной реакции, в ответ на терапию ТГКС и ТИК приводит к разрыву обратной связи между барьером и иммунной системой, что ведет к постепенной репарации кожи и восстановлению ее естественной бактерицидности.

Комбинированное применение топических глюкокортикостероидов и ингибиторов кальциневрина

Клинические рекомендации рассматривают возможные варианты комбинированного применения ТГКС и ТИК как последовательно, так и сочетанно для наружной терапии АтД [14].

Имеется ряд сравнительных испытаний по эффективности комбинации ТИК и ТГКС, в которых препараты использовались последовательно или параллельно. В исследовании T. Nakahara и соавт. [15] применение в течение 4 нед топического бетаметазона пропионата, а затем такролимуса давало лучший результат в виде регресса лихенизаций и хронических папулезных элементов при АтД, чем ТГКС и смягчающая терапия. Одновременное использование 0,1% мази такролимуса с мазью дексаметазона давали лучший эффект по сравнению с монотерапией такролимусом или при сочетании 0,1% крема клокортолона и 0,1% мази такролимуса [16, 17]. С другой стороны, J. Spergel и соавт. [18] провели 2-недельное исследование сравнительной эффективности терапии 0,05% кремом флутиказона пропионата в сочетании с пимекролимусом и только ТГКС при обострениях АтД. Авторы не выявили преимуществ дополнительного введения пимекролимуса в схему лечения, что может быть связано с использованием короткого курса терапии и менее эффективного, чем такролимус, препарата.

Влияние на барьерные функции кожи

Анализ влияния ТГКС и ТИК на барьерные и иммунные функции кожи важен для понимания возможных побочных эффектов такой терапии. Часто такой анализ проводится на коже здоровых добровольцев с использованием метода «двух рук» (right-left), когда на предплечье или локтевую зону одной руки наносится изучаемый препарат, а на вторую — препарат сравнения или плацебо. Так, нанесение на кожу одной руки добровольцев 0,1% крема бетаметазона валерата в течение 4 нед снижало барьерные функции кожи, уровень нормальных метаболитов кератиноцитов — пирролидон-5-карбо-

новой и трансурокаиновой кислот [19]. На другую руку наносили 0,1% мазь такролимуса. Такролимус не вызывал снижения метаболизма и несколько усиливал гидратацию кожи. Оба препарата снижали рН кожи и усиливали трипсиноподобную активность ферментов эпидермиса [19].

В исследовании A. Jiráková и соавт. [20] новым методом отражательной конфокальной микроскопии на 45 больных АтД показано, что в результате применения топического такролимуса 2 раза в день в течение 3 мес структура кожи сохранялась на уровне нормы. Эффект пимекролимуса на барьерные функции кожи больных АтД сравнивали также с эффектом триамцинолона ацетонида в исследовании J. Jensen и соавт. [21]. Рандомизированное двойное слепое исследование, проведенное методом «двух рук», включило 15 больных АтД с похожей локализацией зон поражения в локтевой зоне. Авторы оценивали на 1-й, 8-й и 22-й дни терапии индекс тяжести АтД EASI, гидратацию кожи, трансэпидермальную потерю воды, а также морфологическое состояние эпидермиса (структура ламеллярных отростков и липидных слоев, что было сделано методом «punch» биопсии кожи). Триамцинолона ацетонид эффективнее снижал EASI, чем пимекролимус. Пимекролимус повышал гидратацию кожи. Методом трансмиссионной электронной микроскопии показано, что в зоне поражения кожи при АтД наблюдается значительное снижение числа ламеллярных тел. Использование ТИК восстанавливало структуру ламеллярных тел. Аналогичные данные по эффекту препаратов группы ТИК на структуру кожи получены группой S. Dähnhardt-Pfeiffer [22]. В открытом исследовании участвовали 20 больных АтД (SCORAD 10–63), использовавших дважды в день в течение 10 дней 0,1% мазь такролимуса или мометазона фуората. Клинический результат оценивался по индексу SCORAD, уровню трансэпидермальной потери воды и толщине липидного слоя. Клинические симптомы разрешались в обеих группах сравнимым образом. По сравнению с ТГКС такролимус эффективнее улучшал гидратацию кожи и липидный слой [22]. Аналогичные данные по протективному эффекту препаратов групп ТИК получены и другими авторами [23].

Препараты группы ТИК за рубежом используются не только в виде мазей и кремов, но также в виде жидкости для ополаскивания полости рта или при ректальном применении, что является одним из вариантов топических препаратов. Эффект такролимуса оценивали в рандомизированном полуслепом открытом исследовании на группе больных с язвенным красным плоским лишаем [24]. Сравнение проводилось с раствором дексаметазона. Оба препарата были равно эффективны начиная с 4-й недели лечения. При сублингвальном использовании препараты ТИК практически не попадают в

кровь [25]. При ректальном использовании ТИК регистрировался в крови [25].

Противозудное действие препаратов группы топических ингибиторов кальциневрина

ТИК обладают противозудной активностью на уровне ТГКС. Исследование было проведено на 30 больных узловой чесоткой, которые получали терапию 1% кремом пимекролимуса на одной руке и 0,1% кремом гидрокортизона на второй. Улучшение наблюдали к 10-му дню терапии, при этом эффективность противозудного действия препаратов была сравнимой [26]. По сравнению с плацебо 0,03% мазь такролимуса эффективно снимала зуд ануса у больных АтД, предъявляющих данные жалобы [27]. Противозудное действие препаратов группы ТИК показано и другими исследователями [28].

Варианты терапии топическими ингибиторами кальциневрина

В отдельных отечественных клинических рекомендациях ТИК позиционируются при лечении витилиго, розацеа, себорейного дерматита, локализованной склеродермии [29]. В то же время результаты исследования D. Funaro и соавт. [30] показали большую эффективность 0,05% клобетазола пропионата по сравнению с 0,1% такролимусом для лечения склероатрофического лишая наружных половых органов. В исследовании G. Müller и соавт. [31] такролимус показал эффективность в монотерапии кератоконъюнктивита. В исследовании приняли участие 24 больных тяжелой формой сезонного кератоконъюнктивита, получавших монотерапию такролимусом (0,03%) или комбинацию такролимуса с глазными каплями олопатадина. Результаты лечения показали равную эффективность монотерапии и комбинированной терапии на основе такролимуса [31].

В патогенезе себорейного дерматита значительное участие принимает условно-патогенная микрофлора кожи, например, грибы *Malassezia* spp. В исследовании M. Goldust и соавт. [32], проведенном на 30 больных себорейным дерматитом, оценивалась эффективность 2% крема сертаконазола и 0,03% крема такролимуса. Терапией были удовлетворены 90 и 83% больных в группе антимикотика и ТИК соответственно.

Такролимус показал умеренную эффективность для терапии кожной формы красной волчанки. В исследовании A. Kuhn и соавт. [33] на 30 больных показано, что ограниченная терапия (два пораженных участка) 0,1% мазью такролимуса дважды в день в течение 12 нед снижала отек, эритему, улучшала состояние кожи по сравнению с группой плацебо. Однако эффект наблюдался транзиторный и исчезал на 3-м месяце лечения. Лучше всего на терапию такролимусом отвечали больные с тумидной формой дискоидной красной волчанки.

Такролимус эффективен при витилиго [34]. Поддерживающая терапия (2 раза в неделю) позволила снизить долю повторной депигментации кожи с 40% в контрольной группе до 10% в группе такролимуса.

Эффективность терапии атопического дерматита препаратами топических ингибиторов кальциневрина

В Европе и Америке 1% крем пимекролимуса рекомендован для лечения АтД легкой и средней тяжести у детей старше 2 лет и взрослых [14], в России пимекролимус можно применять у детей в возрасте старше 3 мес [29]. Мазь 0,03% такролимуса разрешена для терапии АтД средней и тяжелой формы у детей от 2 до 17 лет как в Европе, так и в России; 0,1% мазь такролимуса — для терапии больных старше 18 лет [14, 29]. Такролимус применяется для лечения больных со среднетяжелым и тяжелым течением АтД, так как эффективность такролимуса аналогична эффективности сильных ТГКС. Авторы метаанализа (2015 г.) результатов 25 рандомизированных контролируемых клинических исследований, включивших 4186 и 6897 больных, сравнили эффективность ТИК и ТГКС [35, 36]. Результаты работы показали, что ТИК объективно более эффективны, чем плацебо. Такролимус (0,1%) был так же эффективен, как сильные ТГКС, при применении в течение 3 нед и более эффективен, чем при комбинированной терапии 0,1% гидрокортизона бутиратом (на тело) и 1% гидрокортизона ацетатом (на лицо) при терапии в течение 12 нед. В ходе прямого сравнения эффективности 0,03% такролимуса и 0,1% такролимуса однозначно показано преимущество 0,1% такролимуса после 12 нед применения. В то же время пимекролимус был менее эффективен, чем 0,1% бетаметазона валерат при 3-недельном применении. ТИК значительно чаще вызывали ощущение жжения в месте нанесения, чем ТГКС. Частота ассоциированных кожных инфекций была сравнима при использовании любого из ТИК. Еще одно двойное слепое исследование эффективности применения такролимуса в качестве препарата «второй линии» терапии проведено N. Doss и соавт. [37]. Мазь 0,03% такролимуса ($n=240$) или 0,005% мазь флутиказона ($n=239$) использовали для терапии детей с АтД в возрасте от 2 до 15 лет, ранее получавших стандартную терапию, но не достигнувших ремиссии. Лечение проводили до разрешения симптомов, но не более 3 нед 2 раза в день. Задачами терапии было разрешение симптомов по EASI, снижение зуда, нормализация сна, улучшение общего состояния, снижение частоты новых эпизодов, безопасность. Результаты наблюдения показали сравнимую эффективность и безопасность препаратов. В группе такролимуса отмечено меньше новых эпизодов на коже (5,5%) по сравнению с группой ТГКС (11,3%). Побочные эф-

факты были также сравнимы, за исключением чувства жжения в области нанесения такролимуса. Авторы сделали заключение о равной эффективности и безопасности препаратов. Аналогичные данные получены Т. Vieberг и соавт. [38] в сравнительном исследовании эффективности и безопасности 0,1% мази метилпреднизолона ацепоната (МПА) и 0,03% мази такролимуса у детей с тяжелой и очень тяжелой формой АтД. Эффективность терапии оценивали в терминах «чисто» или «почти чисто», по индексу EASI, уровню снижения зуда, улучшения сна, а также стоимости терапии. В исследовании приняли участие 257 больных АтД. Препараты были равно эффективны по первому критерию; МПА быстрее вызывал эффект по EASI, зуду и улучшению сна. Такролимус вызывал жжение в месте нанесения у части больных. Стоимость лечения МПА была значительно ниже.

Препараты группы ТИК имеют более безопасный по сравнению с ТГКС профиль действия на кожу и эффективны в терапии детского АтД. В контролируемом рандомизированном исследовании М. Rahman и соавт. [39], проведенном на 60 больных АтД в возрасте от 2 до 10 лет, на основе оценки индекса тяжести заболевания (EASI) показана большая эффективность терапии мазью такролимуса ($p < 0,001$). Детей лечили 0,03% мазью такролимуса или 1% гидрокортизона ацетатом 2 раза в день 3 нед, после чего следовало 2 нед перерыва и 6 нед наблюдения. В конце наблюдения снижение EASI в группе такролимуса равнялось 56; в группе сравнения — 27.

Проактивная схема лечения атопического дерматита

АтД является хроническим заболеванием с периодами обострения и ремиссии. В период между обострениями в коже, внешне выглядящей здоровой, имеются признаки субклинического воспаления, которые регулярно переходят в новое выраженное обострение [40]. Для установления контроля над заболеванием требуется тактика, направленная на превентивное предотвращение обострений, — долговременная проактивная терапия для того, чтобы установить контроль над субклиническим воспалением [41]. Проактивная терапия — длительное применение препарата в интермиттирующем режиме, способствующее достижению и сохранению стойкой и длительной ремиссии. Для терапии и контроля течения АтД используются эмоленты, ТГКС и ТИК или системные агенты. В настоящее время все более актуальным становится применение ТГКС или ТИК в виде проактивной схемы в качестве поддерживающей терапии АтД. Американская академия дерматологов [14] рекомендует после стабилизации течения АтД с целью уменьшения частоты обострений длительное нанесение ТГКС (1—2

раза в неделю) и ТИК (2—3 раза в неделю) на участки кожи, где обычно возникают рецидивы заболевания. Эти же рекомендации поддерживает и Российское общество дерматовенерологов и косметологов [34]. Проактивная терапия с применением ТГКС и ТИК имеет высокую степень доказательности рекомендаций. Эффективность и безопасность проактивной терапии доказана в зарубежных и российских исследованиях [41—43]. Сравнительный анализ эффективности и безопасности поддерживающей терапии АтД 0,1% мазью такролимуса или ТГКС проведен в исследовании E. Neumann и соавт. [44]. В исследование включили 50 больных АтД, за которыми наблюдали от 6 до 20 мес. Эффективность терапии оценивали по EASI и по площади поврежденной поверхности кожи. Результаты исследования показали равную эффективность терапии. Аналогичное рандомизированное исследование эффективности длительной терапии пимекролимусом и ТГКС было проведено B. Sigurgeirsson и соавт. в группе детей с АтД в возрасте от 3 до 12 мес [45]. Задачей исследования было не только сравнение непосредственной эффективности, но и оценка длительности эффекта терапии. В исследовании принимали участие 2418 детей, рандомизированных в группы 1% пимекролимуса ($n=1205$) и ТГКС (1% гидрокортизон или 0,1% гидрокортизона бутират, $n=1213$). В группе пимекролимуса использовались короткие курсы ТГКС. В обеих группах терапия давала улучшение более чем у 50% детей на 3-й неделе применения. Результаты длительной интермиттирующей терапии в течение 5 лет показали, что более 85% и более 95% больных в обеих группах наблюдали общее улучшение и улучшение в области лица соответственно. В группе пимекролимуса потребовалось значительно меньшее количество дней, в которые использовались ТГКС (7 и 178 соответственно). Профиль безопасности препаратов был сравнимым. Эффект снижения использования стероидов при терапии препаратами ТИК показан и другими авторами [46].

Использование проактивной схемы повышает эффективность проводимой терапии, сокращает продолжительность лечения, приводит к удлинению периодов ремиссии, сокращению числа обострений, улучшению состояния кожи и прогноза заболевания в целом, а также повышает качество жизни больных. Использование ТИК предпочтительно при нанесении на чувствительные участки кожи, такие как лицо, шея и кожные складки, где выше неблагоприятный профиль рисков применения ТГКС; у пациентов, не отвечающих на применение ТГКС; при стероидиндуцированной атрофии; для снижения зуда; при длительном постоянном применении ТГКС [14, 47]. Такролимус — единственный топический препарат из группы ингибиторов кальциневрина, рекомендованный в России для прове-

дения поддерживающей терапии [29]. Проактивная терапия с использованием мази такролимус 2 раза в неделю снижает вероятность обострения заболевания. При использовании проактивной терапии с применением такролимуса увеличивается количество пациентов в стадии ремиссии (56,9% против 29,6%; $p < 0,001$), длительность ремиссии (142 дня против 15 дней; $p < 0,001$), сокращаются сроки лечения обострений (12,4 сут против 31,5 сут; $p < 0,001$) [48]. Такролимус при использовании 2 раза в неделю у больных АтД удлиняет период ремиссии в 9 раз у взрослых пациентов и в 6 раз у детей [49].

Есть данные о снижении количества обострений АтД в целом при длительном применении такролимуса. Исследование проводилось на протяжении 2 лет в 19 медицинских центрах США. В нем участвовали 206 пациентов в возрасте от 2 до 15 лет. Основной целью исследования стала оценка эффективности и безопасности интермиттирующего назначения такролимуса для уменьшения и предотвращения рецидивов АтД. На основании полученных данных сделан вывод, что длительное прерывистое (3 раза в неделю) назначение мази такролимус детям, страдающим АтД средней и тяжелой степени, является новым способом контроля течения этого заболевания. Результаты длительного наблюдения более чем за 5000 детей показали, что такролимус эффективен, абсолютно безопасен и имеет минимальную системную абсорбцию [50].

Отечественные препараты группы ТИК

В рамках программы импортозамещения фармацевтическая компания «Акрихин» выпустила новый препарат *Такропик*, который относится к группе ТИК и имеет действующее вещество такролимус. *Такропик* применяется в виде 0,03 и 0,1% мазей у взрослых и 0,03% мази у детей в возрасте от 2 лет и старше для лечения среднетяжелых и тяжелых форм АтД. *Такропик* отличается от других препаратов та-

кролимуса введением в его состав запатентованной гидрофильной основы (патент №RU 2538680 С2). Предлагаемая композиция имеет оптимальную дисперсность и равномерное распределение активного вещества, что обеспечивает максимальный терапевтический эффект и неизменность состава при хранении. Гидрофильная лекарственная форма позволяет применять препарат при острых и подострых воспалительных процессах, на очагах воспалительной инфильтрации, гиперемии и отека. *Такропик* за счет эффекта дополнительного увлажнения имеет преимущества при длительном применении препарата, возможность его использования практически на любых участках кожного покрова, что повышает приверженность больных к лечению. В Российских клинических рекомендациях по ведению больных АтД [34] сделан акцент на лекарственной форме топических препаратов. Отмечено, что предпочтительной лекарственной формой, применяемой для лечения детей с АтД, являются гидрофильные топические средства.

Анализ российских и зарубежных публикаций позволяет сделать вывод о высокой эффективности и безопасности топического препарата такролимус в активном и проактивном лечении АтД. Ряд преимуществ, таких как гидрофильная лекарственная форма, фармакоэкономический показатель, повышающих комплаентность лечения, позволяют рассматривать новый препарат *Такропик* как оптимальное топическое средство для лечения среднетяжелых и тяжелых форм АтД.

Матушевская Е.В. — orcid.org/0000-0003-4583-0617

Матушевская Ю.И. — orcid.org/0000-0001-5995-6689

Свищевская Е.В. — orcid.org/0000-0002-5647-9298

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot (Tokyo)*. 1987; 40(9):1249-1255.
2. Stucker F, Ackermann D. Immunosuppressive drugs — how they work, their side effects and interactions. *Ther Umsch*. 2011;68(12):679-686.
3. Chia BK, Tey HL. Systematic review on the efficacy, safety, and cost-effectiveness of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Dermatitis*. 2015 May-Jun;26(3):122-132.
4. Ortiz RA, Barnes KC. Genetics of allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015 Feb;35(1):19-44.
5. Peng W, Novak N. Recent developments in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014 Oct;14(5):417-422.
6. Ong PY. New insights in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Pediatr Res*. 2014;75(1-2):171-175.
7. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):792-799.
8. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):280-291.
9. Santini MP, Talora C, Seki T, Bolgan L, Dotto GP. Cross talk among calcineurin, Sp1/Sp3, and NFAT in control of p21(WAF1/CIP1) expression in keratinocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;14:98(17):9575-9580.
10. Jensen JM, Weppner M, Dähnhardt-Pfeiffer S, Neumann C, Bräutigam M, Schwarz T, Fölster-Holst R, Proksch E. Effects of pimecrolimus compared with triamcinolone acetonide cream on skin barrier structure in atopic dermatitis: a randomized, double-blind, right-left arm trial. *Acta Derm Venereol*. 2013; 93(5):515-519.
11. Danby SG, Chittock J, Brown K, Albenali LH, Cork MJ. The effect of tacrolimus compared with betamethasone valerate on the skin barrier in volunteers with quiescent atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2014;170(4):914-921.
12. Jiráková A, Rob F, Sečnicková Z, Koblová K, Džambová M, Rajská L, Göpfertová D, Pellacani G, Malý M, Lotti T, Hercogová J. Topical corticosteroids but not calcineurin inhibitors induced atrophy after four weeks. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015; 29(3):701-706.
13. Dähnhardt-Pfeiffer S, Dähnhardt D, Buchner M, Walter K, Proksch E, Fölster-Holst R. Comparison of effects of tacrolimus ointment and mome-

- tasone furoate cream on the epidermal barrier of patients with atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(5):437-443.
14. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, Chamlin SL, Cooper KD, Feldman SR, Hanifin JM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverman RA, Simpson EL, Tom WL, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Begolka WS, Eichenfield LF; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(2):327-349.
 15. Nakahara T, Koga T, Fukagawa S, Uchi H, Furue M. Intermittent topical corticosteroid/tacrolimus sequential therapy improves lichenification and chronic papules more efficiently than intermittent topical corticosteroid/emollient sequential therapy in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2004;31:524-528.
 16. Hebert AA, Koo J, Fowler J, Berman B, Rosenberg C, Levitt J. Desoximetasone 0.25% and tacrolimus 0.1% ointments versus tacrolimus alone in the treatment of atopic dermatitis. *Cutis.* 2006;78:357-363.
 17. Torok HM, Maas-Irslinger R, Slayton RM. Clacortolone pivalate cream 0,1% used concomitantly with tacrolimus ointment 0,1% in atopic dermatitis. *Cutis.* 2003;72:161-166.
 18. Spergel JM, Boguniewicz M, Paller AS, Hebert AA, Gallagher PR, McCormick C, Parneix-Spake A, Hultsch T. Addition of topical pimecrolimus to once-daily mid-potent steroid confers no short-term therapeutic benefit in the treatment of severe atopic dermatitis; a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2007;157(2):378-381.
 19. Danby SG, Chittock J, Brown K, Albenali LH, Cork MJ. The effect of tacrolimus compared with betamethasone valerate on the skin barrier in volunteers with quiescent atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):914-921.
 20. Jiráková A, Rob F, Sečnicková Z, Koblíková K, Džambová M, Rajská L, Göpfertová D, Pellacani G, Malý M, Lottí T, Hercogová J. Topical corticosteroids but not calcineurin inhibitors induced atrophy after four weeks. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2015;29(3):701-706.
 21. Jensen JM, Weppner M, Dähnhardt-Pfeiffer S, Neumann C, Bräutigam M, Schwarz T, Fölster-Holst R, Proksch E. Effects of pimecrolimus compared with triamcinolone acetonide cream on skin barrier structure in atopic dermatitis: a randomized, double-blind, right-left arm trial. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(5):515-519.
 22. Dähnhardt-Pfeiffer S, Dähnhardt D, Buchner M, Walter K, Proksch E, Fölster-Holst R. Comparison of effects of tacrolimus ointment and mometasone furoate cream on the epidermal barrier of patients with atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(5):437-443.
 23. Aschoff R, Schmitt J, Knuschke P, Koch E, Bräutigam M, Meurer M. Evaluation of the atrophogenic potential of hydrocortisone 1% cream and pimecrolimus 1% cream in uninvolved forehead skin of patients with atopic dermatitis using optical coherence tomography. *Exp Dermatol.* 2011;20(10):832-836.
 24. Zuo WX, Li XY, Cai GY, Chen YQ. A randomized single-blind controlled clinical trial of tacrolimus mouth rinse on erosive oral lichen planus. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 2013;22(6):708-710.
 25. Stiff F, Vanmolkot F, Scheffers I, van Bortel L, Neef C, Christiaans M. Rectal and sublingual administration of tacrolimus: a single-dose pharmacokinetic study in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(5):996-1004.
 26. Siepmann D, Lotts T, Blome C, Braeutigam M, Phan NQ, Butterfass-Bahloul T, Augustin M, Luger TA, Ständer S. Evaluation of the antipruritic effects of topical pimecrolimus in non-atopic prurigo nodularis: results of a randomized, hydrocortisone-controlled, double-blind phase II trial. *Dermatology.* 2013;227(4):353-360.
 27. Ucak H, Demir B, Cicek D, Dertlioglu SB, Akkurt ZM, Ucmak D, Halisdemir N. Efficacy of topical tacrolimus for the treatment of persistent pruritus ani in patients with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2013;24(6):454-457.
 28. Fowler J, Johnson A, Chen M, Abrams K. Improvement in pruritus in children with atopic dermatitis using pimecrolimus cream 1%. *Cutis.* 2007;79(1):65-72.
 29. Клинические рекомендации по диагностике и лечению кожных и венерических болезней Российской Федерации дерматовенерологов и косметологов (РОДВК), 2005—2012 гг. [Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu kozhnykh i venericheskikh bolezney Rossiiskogo obshchestva dermatovenerologov i kosmetologov (RODVK), 2005-2012. (In Russ.)].
 30. Funaro D, Lovett A, Leroux N, Powell J. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0,05% versus topical tacrolimus 0,1% in patients with vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):84-91.
 31. Müller GG, José NK, de Castro RS. Topical tacrolimus 0,03% as sole therapy in vernal keratoconjunctivitis: a randomized double-masked study. *Eye Contact Lens.* 2014;40(2):79-83.
 32. Goldust M, Rezaee E, Raghifar R, Hemayat S. Treatment of seborrheic dermatitis: the efficiency of sertaconazole 2% cream vs. tacrolimus 0,03% cream. *Ann Parasitol.* 2013;59(2):73-77.
 33. Kuhn A, Gensch K, Haust M, Schneider SW, Bonsmann G, Gaebele-Wissing N, Lehmann P, Wons A, Reitmeir P, Ruland V, Luger TA, Ruzicka T. Efficacy of tacrolimus 0,1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(1):54-64, 64.e1-e2.
 34. Cavalié M, Ezzedine K, Fontas E, Montaudié H, Castela E, Bahadoran P, Taïeb A, Lacour JP, Passeron T. Maintenance therapy of adult vitiligo with 0,1% tacrolimus ointment: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(4):970-974.
 35. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: Metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2005;330:516.
 36. Frohna JG. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: metaanalysis of randomised controlled trials. *J Pediatr.* 2005 Jul;147(1):126.
 37. Doss N, Kamoun MR, Dubertret L, Cambazard F, Remitz A, Lahfa M, de Prost Y. 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.* 2010;21(2 Pt 1):321-329.
 38. Bieber T, Vick K, Fölster-Holst R, Belloni-Fortina A, Städtler G, Worm M, Arangeli F. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0,1% compared to tacrolimus 0,03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy.* 2007;62(2):184-189.
 39. Rahman MF, Nandi AK, Kabir S, Kamal M, Basher MS, Banu LA. Topical Tacrolimus versus hydrocortisone on atopic dermatitis in paediatric patients: a randomized controlled trial. *Mymensingh Med J.* 2015;24(3):457-463.
 40. Reitamo S, Luger TA, Steinhoff M. Textbook of atopic dermatitis. *Informa Health Care.* 2008;569.
 41. Соколовский Е.В., Монахов К.Н., Домбровская Д.К. Возможность контроля состояния кожи у больных хроническими заболеваниями кожи при помощи наружных средств. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2011;3:4-21. [Sokolovskiy EV, Monakhov KN, Dombrovskaya DK. The possibility to control skin condition in patients with chronic diseases using topical medications. *Vestn Dermatol Venerol.* 2011;3:4-21. (In Russ.)].
 42. Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, Giannetti A, Bieber T, Vyas J, Deleuran M; European Tacrolimus Ointment Study Group. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0,1% tacrolimus ointment. *Allergy.* 2008;63(7):742-750.
 43. Thaçi D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainelli T, van der Valk P, Buckova H, Sebastian M, Schuttelaar ML, Ruzicka T; European Tacrolimus Ointment Study Group. Proactive disease management with 0,03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1348-1356.
 44. Neumann E, Amtage D, Bruckner-Tuderman L, Mockenhaupt M. A single-center open-label long-term comparison of tacrolimus ointment and topical corticosteroids for treatment of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6(7):548-553.
 45. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, Vertruyen A, Schuttelaar ML, Zhu X, Schauer U, Qaqundah P, Poulin Y, Kristjansson S, von Berg A, Nieto A, Boguniewicz M, Paller AS, Dakovic R, Ring J, Luger T. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics.* 2015;135(4):597-606.
 46. Zuberbier T, Heinzerling L, Bieber T, Schauer U, Klebs S, Bräutigam M. Steroid-sparing effect of pimecrolimus cream 1% in children with severe atopic dermatitis. *Dermatology.* 2007;215(4):325-330.
 47. Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, Giannetti A, Bieber T, Vyas J, Deleuran M; European Tacrolimus Ointment Study Group. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0,1% tacrolimus ointment. *Allergy.* 2008;63(7):742-750.
 48. Thaçi D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainelli T, van der Valk P, Buckova H, Sebastian M, Schuttelaar ML, Ruzicka T; European Tacrolimus Ointment Study Group. Proactive disease management with 0,03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1348-1356.
 49. Paller AS, Eichenfield LF, Kirsner RS, Shull T, Jaracz E, Simpson EL; US. Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized atopic dermatitis: a new paradigm for use; *Pediatrics.* 2008;122(6):e1210-e1218.
 50. Crissinger A, Nguyen NV. The use of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *The Open Dermatol Journal.* 2014;8:12-17.