

## Такролимус в терапии различных дерматозов

О.Ю. Олисова<sup>1</sup>, Н.Г. Кочергин<sup>1</sup>, Е.К. Мураховская<sup>1</sup>, Г.М. Кескин<sup>1</sup>, А.О. Олисов<sup>2</sup>,  
М.И. Давидович<sup>1</sup>, Л.Г. Гаранян<sup>1</sup>, В.А. Шурубей<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия; <sup>2</sup>Институт дерматологии и венерологии, Москва, Россия

*Представлен материал по применению нового ингибитора кальциневрина (такролимус) для местного лечения различных кожных заболеваний. Дана характеристика этого препарата с описанием механизма его действия. Говоря об эффективности такролимуса при многих дерматозах, авторы ссылаются не только на данные литературы, но и на собственный опыт. Высокая эффективность такролимуса, сопоставимая с таковой при использовании топических кортикостероидов, наблюдалась в первую очередь при лечении atopического дерматита. Также отмечен выраженный клинический эффект такролимуса при псориазе, витилиго, розацеа, себорейном дерматите.*

**Ключевые слова:** такролимус, местная терапия дерматозов, atopический дерматит, псориаз, витилиго, розацеа, себорейный дерматит

### TACROLIMUS IN THE TREATMENT OF DIFFERENT SKIN DISEASES

**O.Yu.Olisoval, N.G.Kochergin<sup>1</sup>, E.K.Murakhovskaya<sup>1</sup>, G.M.Keskin<sup>1</sup>, A.O.Olisoval<sup>2</sup>, M.I.Davidovich<sup>1</sup>, L.G.Garanyan<sup>1</sup>, V.A.Shurubei<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>I.M.Setchenov First Moscow Medical University, Therapeutic Faculty, Department of Dermatology and Venereology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Institute of Dermatology and Venereology, Moscow, Russia

*Tacrolimus, a new calcineurin inhibitor, was used for topical therapy of skin diseases. Characteristics of the drug are presented, the mechanism of its action is described. The efficiency of tacrolimus is demonstrated by published data and the authors' experience. Tacrolimus was effective in the treatment of atopical dermatitis, its efficiency was comparable to that of topical corticosteroids. Tacrolimus was also effective in psoriasis, vitiligo, rosacea, and seborrheic dermatitis.*

**Key words:** tacrolimus, topical therapy of dermatoses, atopical dermatitis, psoriasis, vitiligo, rosacea, seborrheic dermatitis

Лечение кожных заболеваний практически всегда является комплексным, и одно из ведущих мест в нем занимает местная терапия. Одним из современных препаратов для местного лечения выступает ингибитор кальциневрина — такролимус из группы макролактамов, который отличается избирательным иммуномодулирующим действием и выраженной противовоспалительной активностью, сопоставимой с таковой глюкокортикостероидов средней силы [1].

Впервые такролимус был выделен из ферментативного бульона с культурой *Streptomyces tsukubaensis*, — обитающего в почве микроорганизма, обнаруженного в области Цукубы, Япония [2]. Название «такролимус» образовано путем комбинации буквы «т» (в англ. варианте *t*) от названия горы Цукуба (Tsukuba), где были взяты образцы почвы, «акрол» от «макролид» и «имус» от «иммуносупрессант» [3].

Изначально такролимус применяли системно для лечения больных, перенесших трансплантацию органов, с целью предотвращения отторжения трансплантата. Однако вскоре было отмечено, что такролимус вызывает улучшение течения фоновых дерматозов у больных, которые получали его в связи с трансплантацией. Таким образом,

открытие такролимуса привело к лучшему пониманию патогенеза ряда кожных заболеваний [4].

Основным показанием для применения такролимуса в дерматологии является atopический дерматит средней и тяжелой степени. Однако механизм действия препарата позволяет расширять диапазон его применения. Иммуномодулирующий эффект такролимуса связан с тем, что данный препарат воздействует на пути сигнальной трансдукции и ингибирует транскрипцию генов. Точнее говоря, такролимус является пролекарством, которое, проникая в Т-клетки и связываясь с иммунофилинами, формирует комплекс, конкурентно связывающийся с кальцием и ингибирующий его. Это приводит к невозможности активации фосфатазы кальциневрина, что предотвращает дефосфорилирование NF-AT и, таким образом, возможность проникновения NF-AT в ядро, вызывая ингибирование транскрипции генов. Результатом этого является пониженный Т-клеточный ответ на антигены [5].

Помимо этого, такролимус обладает широким спектром иммуномодулирующих эффектов при различных заболеваниях кожи за счет связывания с поверхностными клеточными глюкокортикоидными рецепторами и ингибирования адгезии тучных клеток, супрессии высвобождения

#### Сведения об авторах:

Олисова Ольга Юрьевна — доктор мед. наук, профессор; Кочергин Николай Георгиевич — доктор мед. наук, профессор; Мураховская Екатерина Константиновна — аспирант (ekaterina\_49@mail.ru); Кескин Гузаль Маратовна — аспирант; Олисов Андрей Олегович — врач; Давидович Маргарита Игоревна — аспирант; Гаранян Лусинэ Гарегиновна — клинический ординатор; Шурубей Валерия Алексеевна — аспирант.

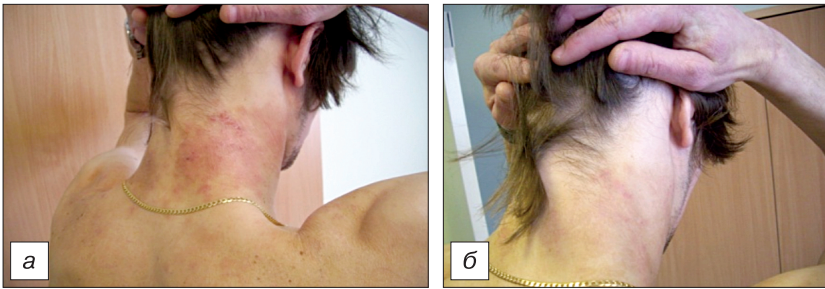


Рис. 1. Больной Д. Атопический дерматит до лечения (а) и через 17 дней (б) применения 0,1 % мази такролимус (клиническое излечение).

дения медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов, снижения экспрессии молекулы межклеточной адгезии ICAM 1 и E-селектина, а также угнетения экспрессии рецептора ИЛ-8 и высокоаффинного поверхностного рецептора для иммуноглобулина E на клетках Лангерганса [6].

Несмотря на относительно большую молекулярную массу — 822 Д, показатель абсорбции такролимуса при его нанесении на неповрежденную кожу составляет 3,1; 4,9 и 6,8 нг/см<sup>2</sup> в час для мази с концентрацией активного вещества 0,03%, 0,1% и 0,3% соответственно [2].

Вызывает интерес тот факт, что абсорбция такролимуса не зависит от окклюзии и значительно выше при его нанесении на поврежденную кожу — 40 нг/см<sup>2</sup> в час. Таким образом, в ходе местной терапии кожа пациента по мере его выздоровления будет абсорбировать все меньшие количества такролимуса. Подобная способность к саморегуляции является большим преимуществом такролимуса, так как уменьшает риск развития нежелательных лекарственных реакций в течение курса лечения [7]. Во многих исследованиях даже при длительном применении (до 4 лет) показаны высокий уровень безопасности и высокая эффективность такролимуса в частности при атопическом дерматите без риска развития атрофии кожи и других побочных эффектов, свойственных топическим кортикостероидам [8].

В настоящее время в зарубежных исследованиях получены данные об эффективности такролимуса, кроме атопического дерматита, также при красном плоском лишае (особенно на слизистых оболочках) [9—11], витилиго [12, 13], розацеа (в том числе стероидной) [14—17], очаговой алопеции [18, 19], гангренозной пиодермии [20], эритематозе [21, 22], псориазе [20, 23], склероатрофическом лихене в генитальной и аногенитальной области у взрослых и у девочек-подростков [24], контактном дерматите [25], а также Т-клеточной лимфоме кожи [26] и саркоидозе [27].

Данный препарат существует в форме 0,03% мази для использования у детей с 2 лет, а также в форме 0,1% мази для взрослых. Учитывая все сказанное, мы применяли 0,1% мазь такролимуса при различных заболеваниях — атопическом дерматите, псориазе, витилиго, розацеа и себорейном дерматите, при этом для большей убедительности и объективности мы назначали такролимус в качестве монотерапии при атопическом дерматите, псориазе и себорейном дерматите. При витилиго и розацеа лечение было комбинированным.

Длительное время терапией первой линии атопического дерматита являлись топические глюкокортикостероиды. Однако их длительное применение сопряжено с рядом побочных эффектов — от атрофии кожи, возникновения стрий и телеангиэктазий до системных побоч-

ных эффектов, таких как задержка роста (у детей), синдром Кушинга и глаукома. Вместе с тем все больше данных мировой литературы подтверждает безопасность и отсутствие побочных эффектов такролимуса даже при длительном применении при атопическом дерматите у взрослых и детей [8, 28, 29].

Под нашим наблюдением находились 22 больных (12 женщин и 10 мужчин) атопическим дерматитом средней тяжести в возрасте от 16 до 36 лет. Такролимус в виде 0,1 % мази назначали на очаги, в том числе

на лице и в складках кожи, 2 раза в день в течение 4 нед. Тяжесть течения оценивали в баллах с определением индекса SCORAD до и после окончания лечения. Для оценки тяжести кожных проявлений и эффективности терапии в нашем исследовании применяли также русифицированный вариант дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), позволяющий оценить уровень негативного влияния заболевания на различные аспекты жизни больного, которые могут быть ущемлены в данный отрезок времени (отношения в семье с родственниками, друзьями, коллегами, занятия спортом, сексом, социальная активность и т. д.) до и по окончании лечения. Выраженность зуда оценивали по 10-балльной шкале субъективной оценки пациента.

В результате терапии, проведенной у 22 пациентов, клинического излечения удалось добиться у 13 (59%) больных, значительного улучшения — у 6 (27%), улучшения — у 3 (13%) больных (рис. 1, а, б). Величина индекса SCORAD до лечения составляла  $56,3 \pm 7,6$ , что соответствовало средней тяжести кожного процесса, а после лечения индекс снизился до  $12,2 \pm 5,3$ . Показатель ДИКЖ (в среднем) также снижался с 24,8 (до лечения) до 6,2 балла. Выраженность зуда до лечения и спустя 4 нед составила 8,4 и 1,6 балла соответственно. Все это свидетельствовало о значительном регрессе высыпаний в процессе лечения. Пациентам, у которых после 4-недельного курса сохранялись отдельные высыпания, было рекомендовано продолжить использование такролимуса 2 раза в неделю до полного разрешения клинических проявлений. Переносимость терапии была хорошей. Некоторый дискомфорт был обусловлен умеренным кратковременным ощущением жжения и зуда в первые минуты нанесения мази. Других побочных эффектов не отмечено. Результаты проведенного исследования подтверждают высокую эффективность и безопасность такролимуса при атопическом дерматите.

Достаточно распространенным дерматозом является себорейный дерматит; среди всех кожных заболеваний на его долю приходится около 10%. Традиционно в качестве местной терапии при себорейном дерматите используют топические противогрибковые препараты в различных лекарственных формах. Однако они не всегда эффективны, а использование топических кортикостероидов при себорейном дерматите в связи с его основной локализацией на лице нежелательно. В то же время, по данным Т. Вгаза и соавт. [30], К. Рарр и соавт. [31], В. Соок и соавт. [32], Е. Раллис и соавт. [33], такролимус, будучи топическим иммуносупрессором, достаточно эффективен при этом заболевании.

В связи с этим целью нашего исследования стало изучение эффективности и безопасности применения такролимуса при себорейном дерматите. Под нашим наблюде-

нием находились 30 пациентов (17 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст  $23 \pm 2$  года) с локализацией высыпаний на лице и груди. Все пациенты наносили 0,1% мазь такролимуса на очаги высыпаний 2 раза в день. Лечение длилось от 5 до 10 дней. В результате лечения у 28 (93,3%) больных отмечался полный регресс высыпаний, у 2 (6,7%) пациентов сохранялась остаточная эритема бледно-розового цвета (рис. 2, а, б). При нанесении препарата в течение непродолжительного времени (несколько минут) пациенты отмечали незначительное жжение. Других побочных эффектов не выявлено. По результатам исследования мы сделали вывод, что такролимус также высокоэффективен и безопасен и при себорейном дерматите.

Несмотря на существенные достижения в изучении природы псориаза, наличие большого арсенала средств и методов лечения, этот дерматоз занимает одно из лидирующих мест среди заболеваний кожи, не уступая позиций во всех странах мира, встречаясь у людей всех национальностей и рас независимо от пола, возраста, а также климатических и социально-экономических условий. Учитывая то, что такролимус является ингибитором Т-лимфоцитов (ингибирует ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$ ), целесообразно было его применение и при псориазе [7, 34].

Под нашим наблюдением находились 30 больных с ограниченной формой вульгарного псориаза. Пациенты были разделены на 2 равные группы: 15 человек составили основную и 15 — контрольную группу. Длительность заболевания варьировала от 6 мес до 15 лет. В основном высыпания были представлены единичными бляшками с преимущественной локализацией в области верхних конечностей и носили симметричный характер. Наружно в основной группе применяли 0,1% мазь такролимуса дважды в день, в контрольной группе — комбинированный препарат салициловой кислоты и глюкокортикостероида. Длительность терапии составляла в среднем 4—5 нед. По окончании терапии пациентам основной группы с целью удлинения периода ремиссии было рекомендовано применение 0,1% мази такролимуса 1—2 раза в неделю в течение месяца. Эффективность терапии оценивали с помощью клинических критериев (индекс PASI) до лечения и по окончании терапии.

В результате исследования среди больных основной группы, получавших в качестве местной терапии 0,1% мазь такролимуса, у 8 (53,3%) пациентов наблюдалось клиническое выздоровление, у 4 (26,7%) — значительное улучшение, у 2 (13,3%) — улучшение, у 1 (6,7%) — незначительное улучшение (рис. 3, а, б). Положительный эффект в контрольной группе (при применении препарата салициловой кислоты и глюкокортикостероида) также наблюдали у всех больных: у 9 (60%) пациентов — клиническое выздоровление, у 3 (20%) — значительное улучшение, у 2 (13,3%) — улучшение, у 1 (6,7%) — незначительное улучшение. Индекс PASI в обеих группах к концу первой недели в среднем снизился на 50%. В дальнейшем снижение PASI было менее интенсивным, но стабильным. К концу лечения отмечалось снижение индекса в среднем на 84%. Лечение переносилось без побочных эффектов. Результаты терапии ограниченных форм псориаза подтверждают, что местная терапия такролимусом по эффективности сопоставима с топическими глюкокортикостероидами. Однако кортикостероиды могут вызывать ряд нежелательных лекарственных реакций, особенно при длительном их применении, которые могут иметь

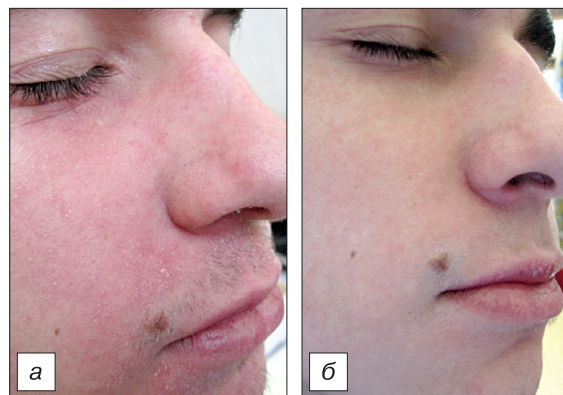


Рис. 2. Больной К. Себорейный дерматит до начала терапии (а) и через 5 дней (б) от начала лечения 0,1% мазью такролимуса (клиническое излечение).

необратимый характер, что нехарактерно для терапии такролимусом.

Таким образом, лечение такролимусом в виде монотерапии при атопическом дерматите, себорейном дерматите и ограниченных формах псориаза дает высокий эффект, в некоторых случаях сопоставимый с действием кортикостероидов. Кроме того, мы применили такролимус и в составе комбинированной терапии, в частности при витилиго и розацеа.

Число больных витилиго в мире, по данным ВОЗ, составляет более 2% от численности всего населения, а в южных странах и регионах достигает 3—4% [35]. В последние годы отмечается увеличение числа больных как среди взрослого, так и среди детского населения, особенно лиц молодого возраста. Актуальность проблемы витилиго на сегодняшний день связана со значительным влиянием его на психоэмоциональный статус и качество жизни пациента. Базируясь на наблюдениях аутоиммунных феноменов при витилиго, было также логично испытать ингибиторы кальциневрина в лечении витилиго.

Обнадеживающие данные первого неконтролируемого открытого изучения эффективности такролимуса у 6 больных витилиго были опубликованы в 2002 г. [36, 37]. Дальнейшие проспективные исследования также показали высокую репигментирующую эффективность такролимуса [38].

При лечении витилиго лидирующее место по эффективности занимают методы фототерапии: ПУВА, УФБ-



Рис. 3. Больной А. Ограниченная форма псориаза до лечения (а) и через 4 нед (б) от начала терапии 0,1% мазью такролимуса (почти полное клиническое излечение).



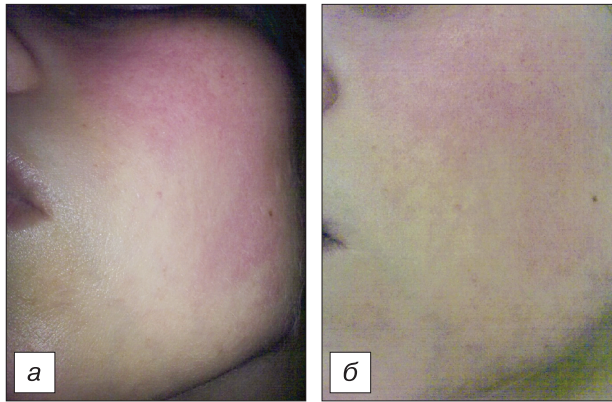


Рис. 4. Больная В. Розацеа стероидная до лечения (а) и через 7 нед (б) от начала терапии 0,1% мазью такролимуса.

лучами 311 и 308 нм. Так, в исследовании А. Hartmann [39] при изучении терапевтических возможностей УФБ-лучей 311 нм репигментация составила 79,4%. С целью потенцирования терапевтического эффекта обоих вышеуказанных методов терапии витилиго были предприняты небезуспешные попытки сочетанного применения УФБ-лучей 311 нм и такролимуса [40, 41]. При этом было отмечено, что совместное применение такролимуса и УФБ-лучей 311 нм не только повышает эффективность терапии, но и позволяет снизить кумулятивную дозу УФБ.

Под нашим наблюдением находились 20 больных витилиго в возрасте от 16 до 46 лет с давностью заболевания от 5 мес до 18 лет. У 6 больных отмечалась наследственная отягощенность. В прошлом 4 пациента получали ПУВА-терапию (2 больным проведено несколько курсов) с хорошим результатом, но полного излечения не было достигнуто. Фототерапию УФБ-лучами 311 нм проводили по методике 4-разового облучения в неделю (понедельник, вторник, четверг, пятница) с начальной дозы 0,05 Дж/см<sup>2</sup> с постепенным, очень медленным наращиванием разовой дозы УФ-облучения. Ориентиром в увеличении дозы являлась реакция кожи в виде покраснения на проведение процедуры. 0,1% мазь такролимуса наносили дважды в день в течение всего курса фототерапии. Лечение было длительным и продолжалось в течение 5—7 мес, проводили 2 курса по 2 мес с перерывом 3 мес (всего 7 мес). В среднем для получения терапевтического эффекта в виде полной или частичной репигментации в очагах поражения суммарно больные получали 64—66 сеансов. В процессе фототерапии у 3 больных витилиго отмечалась реакция по типу фотодерматита. Во всех наблюдениях при развитии фотодерматита лечение на время прекращали до его разрешения.

В результате комбинированной терапии 0,1% мазью такролимуса и УФБ-терапии 311 нм у 8 (40%) больных наблюдалась полная репигментация, у 10 (50%) — частичная репигментация, у 2 (10%) — умеренная репигментация. Таким образом, наше исследование подтверждает данные зарубежной литературы о высокой эффективности и безопасности применения комбинации УФБ-лучей 311 нм и такролимуса в лечении витилиго.

Как известно, весьма проблематичным является лечение розацеа. Несмотря на большое количество методов, порой добиться хороших результатов лечения бывает весьма непросто. С одной стороны, розацеа

представляет собой полиэтиологическое заболевание и существует множество факторов, способствующих развитию и поддержанию заболевания; с другой стороны, имеющиеся в арсенале лечебные средства, к сожалению, часто недостаточно эффективны. Особое место в терапии отводится местным препаратам. D. Goldman и соавт. [17] и G. Grag и соавт. [14] отмечен клинический эффект при применении такролимуса. Учитывая сложность лечения, мы применили такролимус в составе комплексной терапии.

Под нашим наблюдением находились 37 больных розацеа в возрасте от 24 до 67 лет с давностью заболевания от 1,5 до 14 лет. Эритематозная форма розацеа (в том числе стероидная у 13 больных) была диагностирована у 21 (56,7%) больного, эритематозно-папулезная форма — у 16 (43,3%). Всем больным назначили метронидазол в дозе 0,25 г по 1 таблетке 4 раза в день в течение 14—21 дня или орнидазол в дозе 500 мг по 1 таблетке 2 раза в день в течение 10—14 дней, беллатаминал по 1 таблетке 3 раза в день в течение 21 дня. Местно дважды в день наносили тонким слоем 0,1% мазь такролимуса до получения стойкого терапевтического эффекта в течение 2 мес. При остром процессе в течение дня в начале лечения дополнительно применяли растительные примочки. При стероидной форме розацеа лечение включало два этапа. На первом этапе основополагающей являлась отмена глюкокортикостероидных мазей с последующим купированием дерматита отмены, который наблюдался у 86% больных и возникал на 3—5-й день. При этом больным назначали антигистаминные препараты и для уменьшения отечности присоединяли мочегонные средства. В этот период местное лечение ограничивалось примочками (холодные примочки с 1—2% раствором борной кислоты или растительные примочки с настоем чая, череды, ромашки), применением индифферентных и увлажняющих кремов и фотозащитных средств (с SPF от 30 до 60).

В результате лечения у всех больных отмечался выраженный клинический эффект: клиническое излечение было достигнуто у 20 (54%), значительное улучшение — у 10 (27%), улучшение — у 7 (19%) больных (рис. 4, а, б). Ни в одном наблюдении не отмечено ухудшения кожного процесса. Побочных эффектов, за исключением легкого жжения в момент нанесения такролимуса, не отмечено.

Анализируя динамику клинических данных, мы установили, что в среднем площадь высыпаний после 8 нед лечения такролимусом уменьшилась в 1,9 раза, а наиболее существенный регресс кожного процесса наблюдался до 4 нед терапии.

Таким образом, в нашем исследовании лечение было весьма эффективным при всех заболеваниях. Переносимость такролимуса была хорошей. Некоторый дискомфорт был обусловлен умеренным кратковременным ощущением жжения и зуда в первые минуты нанесения мази. Других побочных эффектов не отмечено. С учетом высокой эффективности и высокого профиля безопасности можно констатировать, что такролимус является перспективным препаратом в качестве монотерапии в лечении атопического дерматита, ограниченных форм псориаза и себорейного дерматита и в виде комбинированной терапии в лечении витилиго и розацеа. Его широкое внедрение в клиническую практику будет способствовать повышению эффективности лечения и качества жизни больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кочергин Н. Г., Черникова Е. А., Билалова У. Г. Атопический дерматит открытых участков и малассезиозная инфекция. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2011; 2: 31—3.
2. Ruzichka T., Assmann T., Homey B. Tacrolimus: the drug for the turn of the millennium? Arch. Dermatol. 1999; 135(5): 574—80.
3. Lawrence I.D. Tacrolimus (FK506): experience in dermatology. Dermatol. Ther. 1998; 5: 74—84.
4. Michel G., Kemeny L., Homey B., Ruzicka T. FK506 in the treatment of inflammatory skin disease: promises and perspectives. Immunol. Today 1996; 17(3): 106—8.
5. Gupta A.K., Adamiak A., Chow M. Tacrolimus: a review of its use for management of dermatoses. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2002; 16(2): 100—14.
6. Fleisher A.B.Jr. Treatment of atopic dermatitis: Role of tacrolimus ointment as a topical noncorticosteroid therapy. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104 (3, Pt 2): S126—30.
7. Martin Ezquerro G., Sánchez Regaña M., Herrera Acosta E., Umberto Millet P.M. Topical tacrolimus for the treatment of psoriasis on the face, genitalia, intertriginous areas and corporal plaques. J. Drugs Dermatol. 2006; 5(4): 334—6.
8. Hanifin J.M., Paller A.S., Eichenfield L., Clark R.A., Korman N., Weinstein G., et al.; US Tacrolimus Ointment Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus ointment treatment for up to 4 years in patients with atopic dermatitis. J. Am. Acad. Dermatol. 2005; 53 (2, Suppl. 2): S186—94.
9. Sonthalia S., Singal A. Comparative efficacy of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol propionate 0.05% ointment in oral lichen planus: a randomized double-blind trial. Int. J. Dermatol. 2012; 51(11): 1371—8. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05459.x.
10. Samyia M., Lin A.N. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in lichen planus. J. Cutan. Med. Surg. 2012; 16(4): 221—9.
11. Fortina A.B., Giuliani E., Tonin E. Topical tacrolimus in the treatment of lichen planus in a child. Pediatr. Dermatol. 2008; 25(5): 570—1. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00736.x.
12. Kathuria S., Khaitan B.K., Ramam M., Sharma V.K. Segmental vitiligo: a randomized controlled trial to evaluate efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment vs 0.05% fluticasone propionate cream. Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2012; 78(1): 68—73. doi: 10.4103/0378-6323.90949.
13. Silverberg J.I., Silverberg N.B. Topical tacrolimus is more effective for treatment of vitiligo in patients of skin of color. J. Drugs Dermatol. 2011; 10(5): 507—10.
14. Garg G., Thami G.P. Clinical efficacy of tacrolimus in rosacea. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2009; 23(2): 239—40. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02822.x.
15. Del Rosso J.Q. A status report on the medical management of rosacea: focus on topical therapies. Cutis. 2002; 70(5): 271—5.
16. Woo D.K., James W.D. Topical tacrolimus: a review of its uses in dermatology. Dermatitis. 2005; 16(1): 6—21.
17. Goldman D. Tacrolimus ointment for the treatment of steroid-induced rosacea: a preliminary report. J. Am. Acad. Dermatol. 2001; 44(6): 995-8.
18. Kuldeep C., Singhal H., Khare A.K., Mittal A., Gupta L.K., Garg A. Randomized comparison of topical betamethasone valerate foam, intralesional triamcinolone acetonide and tacrolimus ointment in management of localized alopecia areata. Int. J. Trichology. 2011; 3(1): 20—4. doi: 10.4103/0974-7753.82123.
19. Price V.H., Willey A., Chen B.K. Topical tacrolimus in alopecia areata. J. Am. Acad. Dermatol. 2005; 52(1): 138—9.
20. Evans A.V. The expanding role of topical tacrolimus in dermatology. Clin. Exp. Dermatol. 2005; 30(2): 111—5.
21. Lampropoulos C.E., Sangle S., Harrison P., Hughes G.R., D'Cruz D.P. Topical tacrolimus therapy of resistant cutaneous lesions in lupus erythematosus: a possible alternative. Rheumatology (Oxford). 2004; 43(11): 1383—5.
22. Walker S.L., Kirby B., Chalmers R.J. Use of 0.1% tacrolimus ointment in patients with various forms of lupus erythematosus. Eur. J. Dermatol. 2002; 12(4): 387—9.
23. Laino L., DiCarlo A. Palmoplantar pustular psoriasis: clinical and video thermographic evaluation before and after topical tacrolimus treatment. Arch. Dermatol. 2011; 147(6): 760. doi: 10.1001/archdermatol.2011.120.
24. Bohm M., Frieling U., Luger T.A., Bonsmann G. Successful treatment of anogenital lichen sclerosis with topical tacrolimus. Arch. Dermatol. 2003; 139(7): 922—4.
25. Katsarou A., Armenaka M., Vosynioti V., Lagogianni E., Kalogeromitros D., Katsambas A. Tacrolimus ointment 0.1% in the treatment of allergic contact eyelid dermatitis. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2009; 23(4): 382—7.
26. Rallis E., Economidi A., Verros C., Papadakis P. Successful treatment of patch type mycosis fungoides with tacrolimus ointment 0.1%. J. Drugs Dermatol. 2006; 5(9): 906—7.
27. Green C.M. Topical tacrolimus for the treatment of cutaneous sarcoidosis. Clin. Exp. Dermatol. 2007; 32(4): 457—8.
28. Simpson D., Noble S. Tacrolimus ointment: a review of its use in atopic dermatitis and its clinical potential in other inflammatory skin conditions. Drugs. 2005; 65(6): 827—58.
29. Reitamo S., Rustin M., Hatper J., Kalimo K., Rubins A., Cambazard F., et al.; 0.1% Tacrolimus Ointment Long-term Follow-up Study Group. A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients. Br. J. Dermatol. 2008; 159(4): 942—51. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08747.x.
30. Braza T.J., DiCarlo J.B., Soon S.L., McCal C.O. Tacrolimus 0.1% ointment for seborrheic dermatitis: an open-label pilot study. Br. J. Dermatol. 2003; 148(6): 1242-44.
31. 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. 2012; 67(1): e11—5.
32. Cook B.A., Warshaw E.M. Role of topical calcineurin inhibitors in the treatment of seborrheic dermatitis: a review of pathophysiology, safety, and efficacy. Am. J. Clin. Dermatol. 2009; 10(2): 103—18.
33. Rallis E., Korftis C., Gregoriou S., Rigopoulos D. Assigning new roles to topical tacrolimus. Expert Opin. Investig. Drugs. 2007; 16(8): 1267—76.
34. Mollison K. W., Fey T.A., Gauvin D.M., Kolano R.M., Sheets M.P., Smith M.L., et al. A macrolactam inhibitor of T helper type 1 and T helper type 2 cytokine biosynthesis for topical treatment of inflammatory skin diseases. J. Invest. Dermatol. 1999; 112(5): 729—38.
35. Kathuria S., Khaitan B.K., Ramam M., Sharma V.K. Segmental vitiligo: a randomized controlled trial to evaluate efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment vs 0.05% fluticasone propionate cream. Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2012; 78(1): 68—73. doi: 10.4103/0378-6323.90949.
36. Grimes P.E., Soriano T., Dytoc M.T. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. J. Am. Acad. Dermatol. 2002; 47(5): 789—91.
37. Smith D.A., Tofte S.J., Hanifin J.M. Repigmentation of vitiligo with topical tacrolimus. Dermatology. 2002; 205(3): 301—3.
38. Xu A.E., Zhang D.M., Wei X.D., Huang B., Lu L.J. Efficacy and safety of tacrolimus cream 0.1% in the treatment of vitiligo. Int. J. Dermatol. 2009; 48(1): 86—90.
39. 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-month prospective study. Acta Dermatol. Venereol. 2008; 88(5): 474—9. doi: 10.2340/00015555-0464.
40. Chen G.Y., Hsu M.M., Tai H. K., Chou T.C., Tseng C.L., Chang H.Y., et al. Narrow-band UVB treatment of vitiligo in Chinese. J. Dermatol. 2005; 32(10): 793—800.
41. Majid I. Does topical tacrolimus ointment enhance the efficacy of narrowband ultraviolet B therapy in vitiligo? A left-right comparison study. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2010; 26(5): 230—4.