

## **Топические ингибиторы кальциневрина (такролимус, пимекролимус): механизм действия, показания и противопоказания к использованию, особенности использования в детской практике**

Ингибиторы кальциневрина – новая группа нестероидных средств с противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. Представителями этого класса препаратов являются такролимус и пимекролимус.

Механизм действия топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) основывается на ингибировании фосфатазной активности кальциневрина, что приводит к невозможности дефосфорилирования и транслокации ядерного фактора активированных Т-клеток, необходимого для инициации транскрипции генов, кодирующих продукцию провоспалительных цитокинов (таких как IL-2, INF $\gamma$ , IL-4, IL-5, IL-10, TNF $\alpha$ , GM-KCF).

Первый представитель – такролимус (Протопик), был выделен японскими учеными из микроорганизма *Streptomyces tsukubaensis* в 1984 г. Существует множество исследований, указывающих на терапевтическую ценность данных лекарственных средств при атопическом дерматите (АД). Вместе с тем, по мнению некоторых авторов, вопросы безопасности при длительном (более года) применении, включая возможность иммуносупрессии и развитие онкологических образований, остаются пока без ответа.

Мазь Протопик показана в качестве второй линии терапии АД средней степени тяжести в течение короткого промежутка времени (не более 6 недель) у пациентов без нарушений иммунитета, если предшествующая наружная терапия другими средствами не дала эффекта, либо если терапия этими препаратами нежелательна.

Среди побочных эффектов в некоторых исследованиях отмечается чувство жжения (покалывания, зуда) на месте нанесения препарата. Эффекты жжения в месте нанесения встречаются, в основном, в первые дни использования препарата. В дальнейшем, по мере улучшения клинической картины заболевания, эти побочные эффекты проходят. Также некоторые взрослые пациенты жаловались на чувство прилива крови к лицу, если препарат применялся на фоне употребления алкоголя. Из других редко регистрируемых побочных реакций при использовании такролимуса встречались следующие: потенциальный риск развития инфекций, вызванных вирусами herpes simplex и varicella zoster; головные боли; гриппоподобное состояние.

Такролимус нельзя использовать у детей до 2 лет, беременных и кормящих матерей, так как его безопасность не была доказана. Максимальное количество наносимого за 1 раз препарата составляет 5 г 0,1% мази для взрослых, 1 г 0,03% мази для детей 2-5 лет (до 20 кг), 2-4 г для детей 6-12 лет (более 20 кг, но менее 50 кг), и 5 г для детей 13 лет и старше (более 50 кг).

Используется средство максимум 2 раза в сутки. Мазь Протопик в количестве 1 г наносится на площадь, равную площади четырех ладоней

взрослого человека. Если необходимо использовать средство на больших площадях, следует перейти к совместному использованию ТКС и такролимуса, при этом эти вещества не рекомендуется смешивать и наносить на одно и то же место в одно и то же время поверх друг друга.

Такролимус может вызывать чувство жжения в месте нанесения, этот побочный эффект проходит, по мере регрессирования воспаления в очагах поражения. Поэтому пациента следует заранее предупредить о возможности такой реакции. Если в очагах наблюдается выраженная активность заболевания, то перед использованием такролимуса рекомендуется снизить интенсивность воспаления с помощью топических кортикостероидов (ТКС) высокой активности. Совместное использование ТКС и такролимуса позволяет снизить количества наносимых ТКС. При наступлении улучшения на фоне приема такролимуса, дозу используемого средства уменьшают, либо удлиняют интервалы между нанесением.

Противопоказано использование мази при наличии в анамнезе аллергии на такролимус или любой из компонентов мази.

Безопасность такролимуса в долгосрочной перспективе не исследовалась. Несмотря на то, что причинно-следственная связь не была установлена, были сообщения о развитии злокачественных новообразований (лимфомы, опухоли кожи) на фоне использования топических ингибиторов кальциневрина, включая Протопик. Несколько исследований показали нехватку данных о связи использования такролимуса и развития лимфом и опухолей кожи. Согласно одному исследованию, при использовании такролимуса в течение 4 лет, риск развития опухолей не увеличивался. Учитывая вышесказанное, при назначении Протопика следует придерживаться следующих рекомендаций:

1. Избегать использования топических ингибиторов кальциневрина непрерывно в течение длительного промежутка времени, нанося препарат только на очаги поражения кожи.

2. Безопасность топического такролимуса при прерывистом применении в течение более 1 года остается неизвестной.

3. Если клинические проявления АД не улучшаются после 6 недель использования ТИК, необходима повторная консультация специалиста для исключения другой патологии.

4. Протопик нельзя использовать у детей до 2 лет. Только Протопик мазь 0,03% может использоваться у детей в возрасте 2-15 лет.

В европейских и американских руководствах по терапии АД такролимус рекомендуется использовать для индукции ремиссии, а также в качестве поддерживающей терапии.

Недавние исследования показали эффективность проактивной терапии (профилактика обострений у пациентов со стабилизированным течением АД) с нанесением препарата 2-3 раза в неделю.

В таблице 1 приведены практические рекомендации по применению Протопика у пациентов с АД.

Таблица 1 – Рекомендации по практическому использованию Протопика.

1. Следует наносить тонкий слой мази Протопик (такролимус) на пораженную кожу 2 раза в сутки. Минимально необходимое для контроля заболевания количество мази следует мягко втирать в очаги до полного впитывания. Применение Протопика необходимо прекратить после того, как клинические проявления заболевания разрешились.

2. Нельзя наносить мазь на очаги инфекции, а также на очаги, где имеются предраковые заболевания и злокачественные образования.

3. Если клинические проявления АД не улучшаются после 6 недель использования мази Протопик, необходима повторная консультация специалиста для исключения другой патологии. Также в случаях атипичного течения АД, включая развитие заболевания у взрослого впервые в жизни, перед использованием препарата желательна биопсия для исключения другой патологии.

4. Необходимо избегать длительного и непрерывного использования топических ингибиторов кальциневрина, включая мазь Протопик, а площадь нанесения должна быть ограничена только очагами поражения.

5. На данный момент неизвестно, влияет ли использование мази Протопик на чувствительность кожи к ультрафиолету. Поэтому рекомендуется избегать воздействия солнечных лучей во время лечения, даже если препарат в этот момент не нанесен на кожу. Это необходимо для профилактики фотокарциногенеза.

6. Эффективность и безопасность применения препарата у пациентов со сниженным иммунитетом не проверялась, поэтому в таких случаях возможные риски должны быть соотнесены с возможной пользой применения Протопика.

7. Есть несколько сообщений о развитии острой почечной недостаточности на фоне использования мази Протопик. Риск развития подобных событий повышается при увеличении проницаемости кожного барьера и применении препарата на большой площади тела. С осторожностью следует применять препарат у пациентов с поражением почек.

8. Увлажняющие препараты могут использоваться параллельно с топическим такролимусом. В этом случае эмоленты наносятся после нанесения такролимуса.

9. Так как ТКС и ТИК действуют через различные механизмы, возможно их параллельное применение. Такролимус наносится на очаги поражения спустя 15 (30) минут после нанесения ТКС. В дальнейшем ТКС заменяется на более слабый по активности, а затем прекращается его применение, а применение такролимуса продолжается.

10. Безопасность мази Протопик под окклюзионной повязкой, которая может привести к проявлению системных эффектов препарата, не исследовалась. Поэтому препарат не следует использовать под окклюзию.

Пимекролимус. Существуют достоверные данные, указывающие на безопасность и эффективность пимекролимуса в уменьшении тяжести симптомов у детей и взрослых с умеренно тяжелым и тяжелым течением АД. Исследования, подтверждающие этот факт, длились вплоть до одного года. Рандомизированные клинические испытания препарата показали эффективность уменьшения симптомов при низкой системной абсорбции.

Таблица 2 – Показания к применению ТИКов

Такролимус	Пимекролимус
<ul style="list-style-type: none"> <li>• кратковременная или длительная интермиттирующая терапия средне-тяжелого и тяжелого АД</li> <li>• мазь 0,03% (дети &gt;2 лет и взрослые)</li> <li>• мазь 0,1% - взрослые</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• кратковременная терапия легкого и средне-тяжелого АД</li> <li>• мазь 0,03% (дети &gt;2 лет и взрослые)</li> <li>• крем 1% - в США и ЕС дети &gt;2 лет взрослые, в России дети &gt; 3 месяцев и взрослые</li> </ul>

Таблица 3 – Важнейшие эффекты ТИКов

- Противовоспалительный эффект вследствие целенаправленного апоптоза Т-лимфоцитов
- Противозудный эффект вследствие уменьшения высвобождения нейропептидов из клеток периферических нервов
- Отсутствие атрофии кожи даже при длительном использовании
- Отсутствие влияния на десмосомы рогового слоя
- Регуляция уровня антимикробных пептидов в эпидермисе

